

ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

TOME XIV

CONDITIONS DE LA PUBLICATION

Les *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique* paraissent tous les deux mois.

PRIX DE L'ABONNEMENT ANNUEL :

Paris, **24** fr. — Départements, **25** fr. — Union postale, **26** fr.

ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

FONDÉES

Par J.-M. CHARCOT

PUBLIÉES PAR MM.

GRANCHER, JOFFROY, LÉPINE.

Secrétaires de la rédaction : CH. ACHARD, R. WURTZ

1re SÉRIE. — TOME QUATORZIÈME. — 1902

Contenant 15 planches en noir et en couleurs
et 79 figures dans le texte.

PARIS

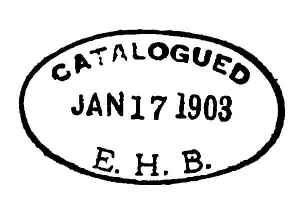
MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1902







MÉMOIRES ORIGINAUX

I

POLYNUCLÉAIRES ET MACROPHAGES

PAR

M. DOMINICI

(TRAVAIL DU LABORATOIRE MUNICIPAL DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS)

(PLANCHES I ET II).

I. — CONSIDÉRATIONS SUR LA MORPHOLOGIE ET L'ORIGINE DES POLYNUCLÉAIRES ORDINAIRES DES MAMMIFÈRES

SUR LA MORPHOLOGIE DU POLYNUCLÉAIRE ORDINAIRE

Le groupe complexe que forme l'ensemble des globules blancs du sang des mammifères a été l'objet d'un double travail : d'une part, on y a différencié des types morphologiquement distincts; d'autre part, on s'est efforcé de trouver des types de transition entre les formes tranchées de manière à les relier entre elles.

Les caractères tirés de l'aspect du noyau ont particulièrement servi à distinguer ces divers types de globules blancs.

Ainsi, certains des leucocytes ayant un noyau polymorphe, on les a dénommés les polynucléaires, bien que leur noyau ne fût pas fragmenté. Les autres ayant en général un noyau arrondi, on les a appelés mononucléaires.

A vrai dire, entre les mononucléaires et les polynucléaires, il existe une différence encore plus importante. Elle consiste dans l'absence ou la présence de certaines granulations de nature spécifique. Les mononucléaires sont dépourvus de ces granulations, les polynucléaires en sont pourvus.

Mais les granulations de ces polynucléaires ne sont pas toutes de même nature, à en juger par leurs affinités tinctoriales (Ehrlich).

Choisissons comme objet d'étude le sang du lapin et nous constaterons les faits suivants :

Conformément à la théorie d'Ehrlich, les granulations d'un certain nombre de polynucléaires sont amphophiles, ce sont des granulations β (pl. I, fig. 3).

Il est d'autres polynucléaires dont les granulations sont essentiellement acidophiles, celles-ci sont des granulations α (pl. I, fig. 4).

Enfin les granulations d'une troisième variété de polynucléaires sont basophiles, ce sont des granulations γ.

Suivant la norme, les polynucléaires à granulations acidophiles pures, à granulations basophiles sont en minorité.

Les polynucléaires à granulations amphophiles sont les plus nombreux, ce sont les polynucléaires ordinaires du sang du lapin, correspondant aux polynucléaires ordinaires de l'homme.

Voilà les éléments dont nous allons suivre l'évolution; mais avant d'aborder ce sujet, nous devons définir d'une manière rigoureuse les caractères par lesquels le Polynucléaire amphophile se distingue des autres variétés leucocytaires à commencer par les Mononucléaires[1].

Est-ce par la forme du noyau ? Non, car celui-ci peut être

1. Les articles que je publie dans ces *Archives* sont des parties détachées d'un travail d'ensemble qui paraîtra cette année. J'y ferai la plus grande part possible à la bibliographie que j'ai beaucoup écourtée dans l'exposé de recherches pratiquées suivant des procédés personnels.

très découpé chez un certain nombre de mononucléaires non granuleux. De plus, l'état polymorphe du noyau est commun aux trois variétés de leucocytes polynucléaires morphologiquement distinctes : les *amphophiles*, les *éosinophiles*, les *basophiles*, ou *mastzellen*.

C'est la présence de la granulation amphophile (β) qui nous permettra de différencier les polynucléaires ordinaires du lapin des mononucléaires à noyau incurvé d'une part, des polynucléaires à granulations acidophiles (α) et basophiles (γ) d'autre part.

Je laisse de côté ce qui a trait aux caractères de ces granulations envisagées au point de vue de la chimie pure. Ce que je puis affirmer après Ehrlich, Kurlow, Uthemann, Denys, c'est la valeur absolue des réactions tinctoriales de ces microsomes au point de vue de la différenciation cellulaire.

La granulation du polynucléaire ordinaire du lapin ou granulation *amphophile* (β) a une affinité double pour les colorants acides et basiques. Elle est donc à la fois acidophile et basophile.

En raison de son affinité basophile elle est colorée en violet par les colorants bleus basiques (bleu de toluidine, etc.)

En raison de son affinité acidophile, elle est teintée de rouge par les couleurs acides telles que l'éosine ou la fuchsine acide.

Étant donnée enfin son affinité mixte, elle sera violet rouge après action combinée d'éosine et de bleu de toluidine.

La granulation du polynucléaire *éosinophile* ou *granulation acidophile* proprement dite (α) est vivement teintée par les couleurs acides : en rouge par l'éosine, en orangé par l'orange. La granulation de la mastzelle ou granulation basophile γ proprement dit est colorée en violet par les bleus basiques (bleu de toluidine).

Tous les auteurs admettent-ils la spécificité de ces microsomes? Non et pour la raison suivante.

La granulation amphophile β est acidophile, avons-nous dit. A ce point de vue, ne doit-elle pas être assimilée à la granulation acidophile α ?

Elle est basophile. A ce point de vue ne doit-elle pas être assimulée à la granulation basophile ou γ?

Sans entrer dans une discussion approfondie sur les différences de taille, la nature et les qualités physiques et chimiques de ces diverses variétés de granulations, je dirai que depuis longtemps M. Ranvier, sans tenir compte de leurs affinités tinctoriales, les avait distinguées les unes des autres.

Je ferai remarquer que les granulations amphophiles, par exemple, sont dissoutes par les solutions acides à l'action desquelles résistent les granulations acidophiles (Ehrlich).

Mais le principal objet de cette discussion est de démontrer que les microsomes β, α et γ sont irréductibles l'un à l'autre quant à leurs affinités tinctoriales.

En me basant sur les résultats de mes recherches, je crois que la granulation amphophile β (pseudo-éosinophile) est irréductible au point de vue de ses affinités tinctoriales et à la granulation acidophile (α) et à la granulation basophile (γ).

Si elle est *acidophile*, c'est à sa façon et *non* à la manière de la granulation α. En effet, après fixation du sang par les vapeurs d'acide osmique en solution à 1/50 et à la température de 37°, colorons le sang desséché par un mélange d'éosine et d'orange G, nous constaterons ce fait paradoxal: les granulations amphophiles ou β (les pseudo-éosinophiles cependant) se teignent en rouge vif, car leur affinité pour l'éosine est plus marquée que pour l'orange G.

Inversement, les granulations acidophiles ou α (les véritables éosinophiles suivant la nomenclature actuelle) se teignent en orangé rouge ou en orangé pur, car leur affinité pour l'orange G est plus grande que pour l'éosine.

Nous dirons maintenant que la granulation amphophile est basophile suivant une modalité propre et non à fa façon de la granulatiou γ de la mastzelle.

En effet, après métallisation du sang desséché par les vapeurs d'acide osmique, la granulation amphophile devient *réfractaire à la coloration par les colorants basiques*, tandis

que l'affinité tinctoriale de la granulation γ pour les teintures en question est *conservée sinon accrue* [1].

DE L'ORIGINE DU POLYNUCLÉAIRE ORDINAIRE

Si l'on cherche à se rendre compte de l'origine du polynucléaire ordinaire en lisant les travaux des auteurs qui se sont occupés de cette question, on se heurte à deux opinions absolument contradictoires.

Pour ne citer que deux noms, nous opposerons ceux de MM. Ouskow et Ehrlich [2].

D'après M. Ouskow, le polynucléaire ordinaire représente le dernier terme d'évolution du mononucléaire du sang.

1. La granulation du myélocyte souche des polynucléaires ordinaires du lapin différerait de la granulation du myélocyte homologue de l'homme. En effet, la première serait amphophile, la seconde serait neutrophile (Ehrlich).

Que signifie ce terme de neutrophile? Il indique d'une part une aptitude à la coloration par les mélanges neutres, et d'autre part, l'incapacité de retenir les matières colorantes acides ou basiques employées isolément.

Le fait est que le mélange neutre d'Ehrlich, dénommé cependant triacide d'Ehrlich, est un admirable colorant de la granulation ε. Ici, les composants orange G, fuchsine-acide, vert de méthyle s'équilibrent à peu près de façon à constituer un mélange tinctorial neutre.

Celui-ci donne d'une façon très élective à la granulation ε une coloration violette, qui est celle d'un mélange dilué.

En réalité, il n'y a pas lieu de distinguer d'une façon absolue la granulation dite amphophile du lapin ou β de la granulation dite neutrophile de l'homme ou ε.

Je ferai remarquer: 1° que la granulation du lapin se teinte de violet par le triacide d'Ehrlich à la façon de la granulation ε. Elle serait donc à ce point de vue un microsome neutrophile.

Inversement, la granulation ε est un microsome amphophile comme la granulation β. Ainsi que Jolly l'a remarqué, elle peut être teintée de rose par l'éosine couleur acide. Ainsi que j'ai pu m'en assurer, elle est teintée de violet par les bleus basiques, à la manière de la granulation β.

Il n'y a donc, dans les myélocytes souches de polynucléaires ordinaires de l'homme et du lapin, qu'une variété de granulation, une granulation amphophile. Mais la granulation amphophile de l'homme est plus petite que celle du lapin, son affinité basophile ne peut être décelée que dans les myélocytes. Voilà la seule différence.

2. Bien que la partie bibliographique de ce travail soit très restreinte, étant donnée sa destination actuelle, je ne saurais passer sous silence le nom de Maurel, qui, depuis 1884, a insisté à mainte reprise sur le développement des polynucléaires, dans le sang par transformation des mononucléaires. Telle est, du reste, l'opinion d'un très grand nombre d'auteurs. Mais il est encore d'autres sujets de discussion concernant l'origine du polynucléaire. Les différentes variétés leucocytaires sont-elles irréductibles au point de vue évolutif tout en ayant une souche commune, le lymphocyte, dont elles procéderaient par évolution divergente (Gulland)? Mononucléaires et polynucléaires dérivent-ils de petites cellules isomorphes primordialement différenciées (Kanthack et Hardy)?

D'après M. Ehrlich, les polynucléaires amphophiles procèdent de cellules spécifiques qui sont les myélocytes à granulations amphophiles.

Ces myélocytes sont des éléments à noyau arrondi, différents des mononucléaires ordinaires en raison de la présence des granulations spécifiques. De plus, ils sont cantonnés dans la moelle osseuse, tandis que les mononucléaires non granuleux se développent dans les appareils à structure lymphoïde (ganglions, rate, tunique adénoïdienne du tube digestif).

Peut-on opposer deux théories plus différentes? Pour M. Ouskow, la *cellule* d'origine du polynucléaire ordinaire est le lymphocyte ordinaire, c'est-à-dire un mononucléaire dépourvu de granulations, son *lieu* d'origine est tout territoire où prédomine cet élément. Ce sera aussi bien les ganglions, que la rate ou la tunique adénoïdienne du tube digestif. Tels sont les organes où débute l'évolution morphologique du polynucléaire, mais celle-ci s'achèvera en d'autres territoires. En effet, il quittera les zones lymphatiques à la période primaire de son développement. Il pénétrera à titre de mononucléaire dans l'appareil circulatoire où il se transformera en polynucléaire en augmentant de taille et en découpant son noyau. Pour M. Ehrlich, la cellule d'origine du polynucléaire ordinaire est un myélocyte, c'est-à-dire une cellule de la moelle osseuse renfermant les granulations particulières β (ou ϵ) qui caractérisent le polynucléaire amphophile du lapin (ou neutrophile de l'homme). Le *lieu d'origine* du polynucléaire ordinaire est donc la moelle osseuse. De plus, l'évolution *morphologique* de cet élément prend son origine et sa fin dans la moelle des os. En effet, le leucocyte à granulations amphophiles ne quitte pas cet appareil avant d'avoir acquis ses caractères de polynucléaires.

Alors qu'il sera lancé dans l'appareil circulatoire, il rencontrera les leucocytes dépourvus de granulations, les mononucléaires ordinaires qui lui sont étrangers à tous points de vue puisqu'ils procèdent d'une souche différente et sont issus d'un autre sol.

Après avoir approfondi l'étude de cette question, je suis

arrivé à une conception mixte englobant à la fois deux théories opposées d'Ehrlich et d'Ouskow.

D'accord, avec Ehrlich, je dirai que certains des polynucléaires ordinaires du sang dérivent, à n'en pas douter, de myélocytes à granulations amphophiles de la moelle osseuse.

D'accord avec Ouskow, je crois que certains des polynucléaires ordinaires du sang ne sont que des mononucléaires ordinaires de la série lymphogène transformés.

Mais je vais montrer dans quelle mesure mes recherches confirment celles de ces auteurs sur ce sujet et en quoi elles permettent d'embrasser dans une vue d'ensemble les origines et l'évolution des polynucléaires ordinaires.

Je vais décrire successivement l'évolution myélocytaire du polynucléaire ordinaire et son évolution lymphocytaire.

La première de ces expressions désigne le processus évolutif où le leucocyte à granulations β ou ε revêt le type de myélocyte, la seconde concerne un mode de développement tel que le polynucléaire ordinaire dérive du lymphocyte sans acquérir le type de myélocyte.

ORIGINE MYÉLOCYTAIRE DU POLYNUCLÉAIRE ORDINAIRE A GRANULATIONS AMPHOPHILES

La cellule d'origine du polynucléaire amphophile. — Nous poserons l'affirmation suivante : comme il a été dit par M. Ehrlich et Kurlow, Uthemann, Denys, etc., le polynucléaire à granulations *amphophiles des mammifères, dérive du myélocyte à granulations amphophiles* de la moelle osseuse.

Rappelons brièvement les caractères morphologiques de ces myélocytes. Ce sont des cellules de taille supérieure ou égale à celle d'un polynucléaire, dont le corps est criblé de granulations amphophiles dont le noyau est arrondi.

Ce noyau arrondi inclut un ou deux grains de chromatine centraux reliés parfois par une barre chromatinienne à direction transversale ou oblique de laquelle partent de fins tractus chromophiles formant un treillis délicat réunissant la membrane périnucléaire aux grains de chromatine centraux.

Par quel mécanisme les myélocytes forment-ils des poly-

nucléaires? Les myélocytes de grande taille donnent naissance par division directe ou indirecte à des myélocytes plus petits dont la taille est égale à celle des polynucléaires. Comment le petit myélocyte devient-il un polynucléaire?

Il incurve son noyau en formant un U dont les branches présentent ensuite des amincissements et des renflements alternativement disposés. Quant aux granulations, elles persistent, mais leur nombre semble diminuer. De plus, au prorata de leur vieillissement, leur affinité basique qui l'emportait primitivement sur l'affinité acide, s'équilibre avec celle-ci ou lui devient inférieure (Ehrlich).

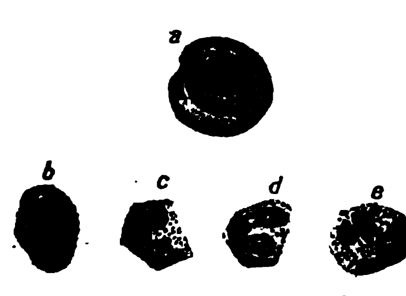


Fig. 1. — Myélocytes amphophiles.

a. Myélocyte amphophile de granulations *amphophiles*. Sous l'influence de l'étalement se produisent des trous dans la substance des noyaux, trous à travers lesquels on aperçoit les granulations amphophiles. Cet élément par division directe ou indirecte donne naissance à un myélocyte neutrophile plus petit, de la taille d'un polynucléaire ordinaire.

Le noyau arrondi de ce dernier myélocyte va s'allonger, puis s'incurver, puis se découper incomplètement. Ainsi se formera le polynucléaire neutrophile ou amphophile (Ehrlich-Kurlow).

b. Myélocyte amphophile de petite taille dont le noyau s'est aplati.

c. d. e. Évolution successive vers le stade de leucocyte à noyau polymorphe ou polynucléaire.

Ainsi se forme le polynucléaire à granulations β ou amphophiles (pl. I, fig. 3).

Nous devons nous demander maintenant comment s'effectue le renouvellement de ces myélocytes. La perpétuité du groupe est assurée par un double mécanisme.

1° Les myélocytes se divisent par karyokinèse.

2° Le renouvellement de ces myélocytes est encore assuré dans la moelle osseuse par un autre processus. En effet, les myélocytes à granulations amphophiles dérivent de cellules spéciales, formes larvaires dépourvues de granulation. Nous voici amenés à chercher la cellule d'origine du myélocyte à granulations amphophiles.

2° *La cellule d'origine du myélocyte à granulations amphophiles.* — Engel, Saxer, Pappenheim, Hirschfeld, ont signalé dans la moelle osseuse des mammifères la présence de

cellules arrondies, ayant les dimensions des myélocytes granuleux, et n'en différant que par l'absence de granulations.

Hirschfeld, Pappenheim, ont constaté l'apparition de microsomes amphophiles, dans le corps de ces éléments figurés qui se transforment de ce fait en myélocytes granuleux.

Mes recherches, basées sur l'emploi d'une technique spéciale, m'ont permis de constater des faits identiques à ceux qu'ont signalés Hirschfeld d'abord, Pappenheim ensuite. La constatation dont je parle peut se formuler ainsi: Le myélocyte à granulations amphophiles procède d'un mononucléaire à protoplasma basophile homogène. Je l'ai dénommé myélocyte basophile. Quels sont ses caractères?

C'est un leucocyte mononucléé de taille variable, identique ou inférieure à celle des myélocytes granuleux. Son noyau est semblable à celui de ces derniers éléments. Il est clair, il renferme un ou deux grains de chromatine centraux, il est limité par une bordure mince à contour net. Inversement son protoplasma diffère de celui des myélocytes granuleux, parce qu'il est homogène et fortement basophile. Ainsi apparaît une cellule à grand noyau clair, serti par une bordure uniformément teintée de bleu violet par le bleu polychrome, le bleu de toluidine, la thionine. En réalité, l'élément en question est un myélocyte amphophile en puissance. Son protoplasma est capable d'élaborer les granulations β. Au moment de leur apparition, ces microsomes sont en général limités à un point circonscrit du corps du myélocyte basophile. Ils envahissent ensuite la totalité de celui-ci.

Ces éléments se multiplient dans la moelle osseuse par division directe et indirecte. Mais ce processus ne nous donne pas la clef de leur origine.

Quelle peut être l'origine des myélocytes basophiles de taille ordinaire? Ils procèdent de mononucléaires plus petits offrant les mêmes caractères. En effet, alors même que les plus exigus d'entre eux ont la taille des lymphocytes ordinaires, ils sont reconnaissables à leur noyau clair faiblement ponctué de chromatine, à leur protoplasma basophile homogène (pl. I, fig. 1).

Ainsi le myélocyte basophile de taille minuscule est-il à

l'un des bouts d'une chaîne dont l'autre bout est occupé par le polynucléaire à granulations amphophiles. Cette chaîne est décomposable en deux moitiés formées de chaînons différents à première vue.

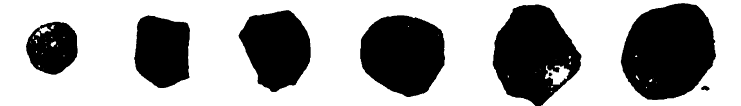


FIG. 2. — Transformation des myélocytes basophiles en myélocytes granuleux.

Myélocytes basophiles en évolution. Dans les deux myélocytes basophiles situés à droite, les granulations amphophiles font leur apparition. Le myélocyte basophile se transforme en myélocyte amphophile. Ce myélocyte est destiné lui-même à faire souche de polynucléaires amphophiles (Kurlow, Ehrlich).

Quelles sont ces différences? Dans l'une des moitiés de la chaîne, les chaînons sont des leucocytes dépourvus de granulations, dans l'autre moitié ce sont des leucocytes pourvus de granulations amphophiles. Où est placé le raccord?

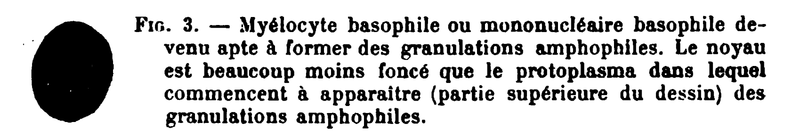


FIG. 3. — Myélocyte basophile ou mononucléaire basophile devenu apte à former des granulations amphophiles. Le noyau est beaucoup moins foncé que le protoplasma dans lequel commencent à apparaître (partie supérieure du dessin) des granulations amphophiles.

Il est là où le myélocyte basophile commence à se charger de granulations spécifiques.

Résumons les principales étapes de l'évolution du polynucléaire ordinaire et nous assisterons aux transformations suivantes : 1° Un petit myélocyte basophile, de la taille d'un lymphocyte, grandit et devient un myélocyte basophile de taille ordinaire ; 2° Le myélocyte basophile se charge de granulations amphophiles ; il se transforme en myélocyte à granulations β ; 3° Le myélocyte à granulations amphophiles découpe son noyau tout en conservant ses granulations et se change en un polynucléaire ordinaire[1].

1. Telle est la modalité la plus simple des transformations successives de la cellule primordiale destinée à devenir un polynucléaire ordinaire du sang. Nous en avons établi la figuration suivant une série linéaire. Mais celle-ci sera beaucoup plus complexe si nous tenons compte de la formation de chaînes secondaires. N'oublions pas en effet que les myélocytes granuleux peuvent se diviser. Que de tels éléments restent à demeure dans le tissu médullaire, chacun d'eux est capable de produire des myélocytes destinés à se trans-

Que peut-on trouver en deçà du petit mononucléaire à type de myélocyte basophile? En fin de compte, un minuscule élément qui serait appelé sans hésitation un lymphocyte par de nombreux auteurs. Il est impossible de le différencier au point de vue morphologique des plus petits mononucléaires qui sont normalement situés dans les follicules clos. C'est la cellule ronde de taille inférieure à celle d'une hématie à bordure protoplasmique rudimentaire et incolorable, à noyau centré par un petit nucléole relié par de fins tractus chromatiniens à de minimes nucléoles périphériques. C'est encore la cellule embryonnaire des anciens auteurs, cellule indifférenciée dont les aptitudes évolutives sont indéchiffrables tant qu'elle est en état de torpeur.

Si l'on suractive par des procédés expérimentaux (hémorrhagie, infection) l'activité de ces éléments, on les voit grandir. Leur protoplasma devient basophile, leur noyau s'éclaircit. Ils ont acquis la physionomie de petits myélocytes basophiles.

Ainsi la cellule embryonnaire est-elle à l'un des bouts d'une chaîne dont l'autre bout est occcupé par le polynucléaire amphophile.

Aussi, après avoir adopté les conclusions de M. Ehrlich concernant la transformation du myélocyte à granulations amphophiles en polynucléaires amphophiles, nous avons cherché plus haut la cellule d'origine. Celle-ci est, suivant les prévisions de Renaut, de Laguesse, etc., un petit mononucléaire non granuleux à type de lymphocyte.

Mais que dirons-nous maintenant du territoire d'origine?

Lieu d'origine du polynucléaire ordinaire. — Le polynucléaire amphophile des mammifères adultes se forme-t-il exclusivement dans la moelle osseuse?

A en juger par les résultats que nous a fournis l'étude pratiquée à ce sujet chez le lapin, nous admettrons, avec M. Ehrlich, que, dans les conditions normales, la moelle os-

former en polynucléaires, cellules vagabondes à cycle évolutif de durée relativement courte. Mais le myélocyte originel ne persiste-t-il pas en qualité de souche fertile apte à reproduire d'autres myélocytes stériles? Je n'insiste pas sur ces faits fort intéressants pour me limiter à l'essence même de mon sujet.

seuse paraît être le seul foyer d'origine de l'élément en question. En est-il de même à l'état pathologique[1] ?

Non, et une expérience très simple permet de s'en rendre compte. Il suffit, pour la réaliser, de saigner des lapins adultes durant une quinzaine de jours.

Enlevons ainsi à ces animaux une masse de sang correspondant au dixième de leurs poids total et nous verrons les polynucléaires amphophiles se former en proportion considérable dans la rate.

Quel est le mécanisme de cette néo-formation?

C'est celui qui assure leur genèse dans la moelle. Des cellules à type de lymphocyte deviennent successivement de petits myélocytes basophiles; ceux-ci grandissent. Les grands myélocytes basophiles se chargent de granulations amphophiles[2].

Ainsi se différencient des myélocytes à granulations am-

1. Dans sa thèse inaugurale, Bezançon a atliré l'attention sur l'abondance des polynucléaires dans la rate dés sujets atteints d'affections pneumococcique.

Il admit que les polynéclaires se formaient dans cet organe. Frankel et Japha de leur côté signalèrent l'apparition d'un petit nombre de myélocytes neutrophiles dans les ganglions de sujets morts au cours de la diphtérie, de la scarlatine.

2. Les constatations dont je viens de parler fournissent une réponse à l'une des questions les plus controversées de l'hématologie.

Pourquoi l'accord ne saurait-il se faire entre l'école d'Ehrlich et certains auteurs tels que Benda, par exemple, qui admet la transformation de mononucléaires du tissu lymphoïde en polynucléaires ordinaires?

M. Levaditi en donne une explication très nette dans un article paru dans le *Journal de Physiologie* (15 mai 1901).

La preuve fondamentale d'une telle assertion, dit-il en substance, fera défaut tant que l'on n'aura pas démontré que les cellules du tissu lymphoïde élaborent les granulations spécifiques β ou ε. En effet, en l'absence de ce caractère on confondra et des macrophages à noyau lobé et des polynucléaires proprement dits

Cette preuve, je l'avais donnée en décrivant et en figurant des mononucléaires du tissu lymphoïde de la rate du lapin qui se chargent de granulations amphophiles pour se transformer en myélocytes granuleux amphophiles. Ces mononucléaires, je les ai dénommés mononucléaires basophiles du tissu lymphoïde. Il sont identiques aux lymphogonies de Benda, éléments dont cet auteur avait, du reste, noté la ressemblance avec les myélogonies ou myélocytes dépourvues de granulations du tissu myéloïde.

Ces lymphogonies de Benda sont identiques aux myélocytes dépourvus de granulation de Hirschfeld, aux myélocytes basophiles.

Les lymphogonies ou monucléaires basophiles du tissu lymphoïde sont aptes à se transformer en myélocytes granuleux, de même façon que les myélogonies du tissu myéloïde sont capables de muer en myélocytes granuleux.

phophiles qui se transforment en polynucléaires ordinaires.

Ainsi naissent, dans un des organes classés dans la circonscription lymphatique, des polynucléaires amphophiles semblables à ceux qui dérivent de la moelle osseuse, et le processus évolutif en est identique et dans la moelle et dans la rate, puisque nous voyons certains des lymphocytes de cet organe grandir pour devenir des myélocytes à granulations amphophiles. La rate en pareil cas subit une transformation myéloïde, puisqu'elle acquiert des caractères propres au tissu myéloïde, c'est-à-dire au tissu de la moelle rouge, de la moelle en état d'activité en un mot.

Mais l'extension de la transformation myéloïde n'est pas limitée à la rate. Nous l'avons rencontrée à des degrés d'intensité différents en d'autres territoires qui sont les ganglions, la tunique adénoïdienne du tube digestif, l'épiploon.

Dans les ganglions, ce sera, sous l'influence directe du virus vaccinal, la poussée des myélocytes basophiles, leur transformation en myélocytes amphophiles.

Au niveau de la tunique adénoïdienne du tube digestif, nous avons pu constater (une seule fois à vrai dire) l'apparition de myélocytes amphophiles provoquées par l'infection éberthienne.

Dans l'épiploon (pl. II, fig. 3), nous avons trouvé des amas de myélocytes basophiles muant en myélocytes amphophiles au cours des péritonites provoquées par inoculation du même virus.

L'ORIGINE LYMPHOCYTAIRE DU POLYNUCLÉAIRE ORDINAIRE

Pour résumer les faits précédemment exposés, je dirai que je me suis rallié à l'opinion de M. Ehrlich dans la mesure que voici : 1° J'ai reconnu avec cet auteur que le polynucléaire ordinaire dérivait du myélocyte à granulations amphophiles ou neutrophiles en raison de la transformation du noyau arrondi du myélocyte en noyau lobé ; 2° J'ai avancé les propositions suivantes :

a) Le myélocyte à granulations amphophiles est une

forme d'évolution déjà avancée du leucocyte destiné à muer en polynucléaire ordinaire. A son état le plus jeune, cet élément est une cellule embryonnaire, un petit mononucléaire à type de lymphocyte suivant la nomenclature actuelle. *En un mot, le polynucléaire ordinaire est le dernier anneau d'une chaîne dont le premier anneau est un lymphocyte, dont un des chaînons intermédiaires est le myélocyte à granulations amphophiles.*

b) Le lieu d'origine du polynucléaire ordinaire n'est pas exclusivement la moelle osseuse. En effet, les organes de la circonscription lymphatique, la rate, par exemple, sont capables de former l'élément en question.

Ces résultats permettent-ils de raccorder les deux théories adverses auxquelles j'ai fait allusion? Non, et pour les raisons suivantes :

D'après la théorie de M. Ouskow, un lymphocyte devient un polynucléaire ordinaire sans présenter l'aspect de myélocyte granuleux. Or, dans les conditions où je me suis placé, j'ai vu les polynucléaires ordinaires se former au sein des organes de la circonscription lymphatique, de la même façon que dans la moelle osseuse. Des lymphocytes y grandissaient et se transformaient en myélocytes qui devenaient à leur tour des polynucléaires.

Mais depuis quelques mois j'ai cherché à approfondir le rôle hématopoiétique du tissu lymphoïde des organes de la circonscription lymphatique. J'ai pu voir alors des lymphocytes issus du tissu lymphoïde, devenir des polynucléaires ordinaires sans avoir revêtu l'aspect de myélocytes. Ces faits peuvent être constatés dans le sang du lapin examiné vers le deuxième, le troisième et le quatrième jour qui suivent l'inoculation du vaccin jennérien. A ce moment des lymphocytes de la série lymphogène se transforment dans le milieu sanguin en mononucléaires de taille identique à celle d'un polynucléaire. Ces mononucléaires, dont le protoplasma est basophile et le noyau opaque, se chargent de granulations amphophiles pendant que leur noyau devient identique à celui du polynucléaire, soit en s'incurvant, soit en se fissurant, soit en bourgeonnant.

Ces éléments correspondent-ils à ceux que M. Hayem appelle des mononucléaires opaques?

Le fait est possible, mais je ne suis pas encore fixé sur ce sujet.

D'autre part, M. Malassez a différencié parmi les mononucléaires du sang deux types distincts quant à la conformation du noyau. Les uns ont un noyau contracté, dense, les autres présentent un noyau large et pâle.

Or, au cours de l'infection vaccinale, ce sont des mononucléaires de taille petite ou moyenne, que l'on voit se transformer en polynucléaires ordinaires.

Ils ont un aspect assez spécial, je le répète, en raison de la coloration bleuâtre de leur protoplasma et de la compacité de leur noyau (fixation par les vapeurs d'acide osmique à 1/50 à 34°, coloration par éosine, orange, bleu polychrome). Leur noyau rond inclut des nucléoles fortement colorés, stelliformes, identiques à ceux que renferme le noyau des polynucléaires ordinaires.

Tantôt ce noyau bourgeonne, tantôt il se fissure, tantôt il s'incurve, puis s'étrangle. Quel que soit le processus en vertu duquel il change de forme, il devient identique quant à sa configuration au noyau du polynucléaire ordinaire. Il n'a pas à rénover sa structure pour lui être identifié, car sa chromatine et ses nucléoles ont d'emblée la même densité, les mêmes affinités tinctoriales que celui du polynucléaire adulte.

La seule modification consiste en une ordination nouvelle des nucléoles, qui se placent en série linéaire quand le noyau arrondi devient un noyau incurvé et lobé.

D'autre part, au moment où se produit la transformation du noyau arrondi en noyau lobulé, les granulations amphophiles se montrent dans une portion du protoplasma basophile d'abord, dans sa totalité ensuite.

Est-il besoin d'insister sur les différences qui séparent un tel processus évolutif de celui que nous avons décrit en parlant de l'origine myélocytaire du polynucléaire ordinaire?

Dans les deux cas cependant, les polynucléaires neutrophiles se montrent originellement sous la forme de minus-

cules mononucléaires que l'on appellera, suivant la prédilection que l'on aura pour telle ou telle dénomination, soit des cellules embryonnaires, soit des lymphocytes.

Mais dans le premier cas, la cellule embryonnaire primordiale deviendra d'abord un myélocyte basophile. Elle acquerra un protoplasma basophile homogène, un noyau grand et clair à grains de chromatine centraux. Puis, dans la sertissure protoplasmique basophile se différencieront les granulations spécifiques. Alors le noyau est encore grand, clair. Bien plus, cette cellule pourra se reproduire en tant que myélocyte granuleux sans muer en polynucléaire. Finalement le noyau se rétractera. La charpente chromatinienne se condensera, ses nucléoles[1] se multiplieront, enfin la cellule deviendra le leucocyte à noyau polymorphe ordinaire. Ainsi une cellule embryonnaire se sera-t-elle transformée en un polynucléaire ordinaire suivant un processus compliqué dont le *passage à l'état de myélocyte représente une des étapes d'évolution*. Dans le deuxième cas (*évolution lymphocytaire*), la cellule embryonnaire aura d'emblée un noyau à structure dense. A peine aura-t-elle atteint les dimensions du polynucléaire que nous discernerons dans son noyau des caractères par lesquels la



FIG. 4. — Origine lymphocytaire du polynucléaire amphophile.

Ce processus évolutif a été admis par E. Maurel, Massart, Demoor, Everard, dans leurs recherches sur les réactions leucocytaires du lapin dans l'infection et l'immunisation (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1893), etc.

1. Nucléoles ou grains de chromatine?

texture de celui-ci s'identifie à la texture du noyau du polynucléaire ordinaire.

Que ce noyau subisse une des transformations très simples dont nous avons parlé, que le corps de la cellule forme en même temps des granulations amphophiles, et ce mononucléaire de la série lymphogène sera devenu un polynucléaire à granulations amphophiles.

Alors un lymphocyte se sera transformé eu un polynucléaire ordinaire suivant un processus très simple et *sans passer par l'état myélocytaire*.

Mais il est des mononucléaires du sang que nous ne devons pas confondre avec ceux qui peuvent se transformer en polynucléaires ordinaires.

Ceux-ci acquièrent des dimensions qui dépassent celles des polynucléaires, leur protoplasma est plus ou moins vacuolaire, leur noyau arrondi ou lobé est large et pâle (Malassez et Jolly). Pour continuer à prendre comme exemple les réactions hématologiques de la vaccine, nous remarquerons qu'ils sont peu nombreux au début de la maladie vaccinale, au moment où se produit la poussée des polynucléaires et des mononucléaires qui se transforment en polynucléaires.

Inversement, au moment où la polynucléose rétrocède, les mononucléaires de grande taille, ceux qui ne se changeront pas en polynucléaires augmentent de nombre en proportions considérables[1], or, non seulement les mononucléaires dont nous parlons ne deviennent pas des polynucléaires, mais de plus nous pouvons les considérer comme des antagonistes de ces derniers. Ce sont, en un mot, les cellules dont nous allons étudier les origines : les macrophages de Metchnikoff.

1. Mononucléose tardive de Chantemesse et Rey — d'Achard et Loeper.

II. — CONSIDÉRATIONS SUR LA MORPHOLOGIE ET L'ORIGINE DES MACROPHAGES

Le leucocyte polynucléaire que nous venons d'étudier est une cellule morphologiquement définie quant à sa taille, la configuration de son noyau, l'élaboration intra-protoplasmique de granulations spécifiques. Cet élément figuré est la forme de développement terminale d'une espèce cellulaire à cycle évolutif rigoureusement défini. Bien plus, la durée de son évolution est limitée, car la destruction des cellules de ce type dans certains appareils fait partie du jeu régulier des fonctions organiques.

Entre autres propriétés physiologiques, le polynucléaire ordinaire est doué d'une aptitude marquée à la phagocytose. Mais cette fonction, il l'exerce d'une manière élective, car il englobe les microbes alors qu'il est inapte à ingérer les cellules de l'organisme, et c'est pourquoi M. Metchnikoff l'a dénommé un microphage.

Parmi les attributs que nous venons de citer, il n'en est pas un qui ne soit en opposition avec ceux qui appartiennent aux macrophages (gigantophagocytes).

Les éléments ainsi dénommés sont-ils constitués suivant un type défini? Non, car la conformation en est des plus diverses. Leur taille varie dans des proportions extraordinaires, la configuration de leur noyau est tantôt simple, tantôt compliquée, leur corps ne renferme pas de granulations spécifiques. Parmi les différentes modalités morphologiques des macrophages, on n'en saurait reconnaître aucune qui soit définitive et qui marque les bornes de leur évolution. En effet, leurs transformations sont nécessitées par des adaptations fonctionnelles plutôt que régies par un processus évolutif à cycle rigoureusement tracé. Mais de quelles fonction s'agit-

1. Cet article n'est qu'un exposé préparatoire d'un travail de M. Lacapère, sur les macrophages et la cellule conjonctive. Ce travail qui sera exécuté en partie d'après les résultats de mes recherches, en partie d'après celles de M. Lacapère, comportera tous les dessins et le développement bibliographique nécessité par un tel sujet.

il? De la phagocytose, car les macrophages sont des phagocytes, mais à un autre titre que les polynucléaires. Ils laissent de côté certains des microbes que ces derniers leucocytes savent capter, pour ingérer des dérivés cellulaires et des cellules et en particulier les polynucléaires ordinaires eux-mêmes (Metchnikoff).

Nous dirons que les macrophages[1] sont des cellules mobiles ou mobilisables appartenant aux systèmes conjonctivo-vasculaire et hémo-lymphatique, douées de la propriété d'englober et de digérer d'autres cellules et des dérivés cellulaires provenant soit de l'organisme dont elles font partie, soit d'organismes étrangers. (Voir la planche II et la légende correspondante.)

C'est là une définition d'ordre physiologique[2] qui soulève des questions d'ordre histologique. Envisageons, par exemple, les dessins 1 et 2 de la figure 4 situés au-dessous de la figure 3, Pl. II. Ils représentent deux cellules libres de la rate, éléments de taille géante ayant englobé des hématies et des polynucléaires et les digérant. Ces cellules géantes, nous n'hésiterons pas à les considérer comme des macrophages étant données leurs fonctions.

Mais cette constatation ne suffit pas à nous renseigner d'une façon complète sur la morphologie générale des macrophages et ne nous dévoilera pas leur origine. En effet, ces éléments revêtent les aspects les plus variables et leur origine prête à la controverse, bien que les célèbres travaux de Metchnikoff aient à ce point de vue la valeur de révélations. A ce maître nous devons la connaissance des faits les plus importants concernant ce sujet. Parmi ces faits, je citerai les suivants : c'est la présence de macrophages dans la lymphe et le sang; c'est la ressemblance existant entre les

1. On pourrait discuter sur l'étymologie du terme macrophage. Le radical μακρος concerne-t-il la taille considérable que certains des composants du groupe peuvent acquérir? S'applique-t-il au contraire à l'opposition existant entre la taille proportionnellement considérable des hématies et des leucocytes ingérés par les macrophages eu égard aux dimensions des microbes qu'englobent les macrophages?

2. Certains histologistes et des plus distingués critiquent le terme macrophage. Ils regrettent que l'on applique une désignation toute physiologique à des éléments figurés qui devraient être définis histologiquement.

macrophages mobiles et les cellules conjonctives; c'est l'aptitude des macrophages à fusionner en masses plasmodiales incluses dans le tissu conjonctif. Malgré l'importance de tels résultats, malgré les conclusions des recherches des auteurs qui ont vu les cellules conjonctives fixes se mobiliser pour exercer les fonctions gigantophagocytaires, l'histoire des macrophages est encore incomplètement connue et l'accord est loin d'être fait sur des points fondamentaux aux yeux des histologistes.

Doit-on distinguer, parmi les macrophages, des types cellulaires spécifiquement distincts ou les réunir en un groupe cellulaire autonome? Dans l'une ou l'autre condition, quelle place doit-on leur assigner dans la classification cellulaire?

Nous tâcherons de répondre à ces questions en étudiant les macrophages dans une portion de l'appareil conjonctivo-vasculaire, l'épiploon. Nous les envisagerons ensuite dans l'appareil hémo-lymphatique.

Malgré l'extraordinaire variabilité de forme des macrophages, cette étude nous permettra de ranger ces éléments figurés dans un seul groupe, le groupe cellulaire conjonctif. Nous les aurons classés de ce fait et nous les considérerons comme des cellules conjonctives, qu'ils soient emprisonnés dans les interstices du tissu conjonctif ou dans les lacunes et les sinus des organes hématopoiétiques, qu'ils soient au contraire errants dans l'appareil circulatoire.

A. — MORPHOLOGIE ET ORIGINE DES MACROPHAGES DU TISSU CONJONCTIF ET DE L'ÉPIPLOON EN PARTICULIER

STRUCTURE DE L'ÉPIPLOON

L'étude à laquelle nous allons nous livrer sur les macrophages du système conjonctivo-vasculaire sera circonscrite à l'épiploon du lapin. Nous allons donc exposer la structure de cette membrane séreuse, en réduisant autant que possible une description qui est du reste exposée magistralement dans

divers traités classiques (Traités d'histologie de Ranvier, de Renaut).

Souvenons-nous, en premier lieu, que l'épiploon est formé de parties minces et de parties épaisses. Les portions minces sont vasculaires. Les portions épaisses sont celles que parcourent les vaisseaux.

Dans les zones les plus minces, la membrane est constituée par deux lamelles endothéliales fusionnées ou soudées à une lame anhiste intermédiaire. Là où la lame épiploïque s'épaissit, des fibrilles conjonctives et élastiques ondulent entre les deux lames endothéliales. Mais en d'autres points s'étendent entre les plans endothéliaux des capillaires extrêmement grêles qui s'effilent en pointes d'accroissement dirigées vers des cellules vaso-formatives, qui s'arrondissent en formant des anses. Ces vaisseaux sont cotoyés par des fibrilles de tissu collagène et de tissu élastique, par des cellules conjonctives dont le grand axe s'oriente en général parallèlement à leur direction. Ce sont les cellules périvasculaires de Renaut, qui viennent s'accoler à la face externe de leur paroi endothéliale et l'engainer d'un rudiment de tunique adventice.

Remontons vers les troncs vasculaires plus épais et nous verrons se compliquer davantage la structure de l'épiploon. Entre les deux lames endothéliales de recouvrement, de part et d'autre des vaisseaux à parois plus ou moins épaisses, accompagnés de leurs nerfs et engainés par des amas de vésicules adipeuses, s'entre-croisent dans tous les sens des réseaux formés par les fibrilles conjonctives, par les fibres élastiques, par les capillaires, par les cellules vaso-formatives, par les cellules conjonctives anastomosées. De plus, chez les jeunes lapereaux se montrent çà et là les taches laiteuses de Ranvier. Ce sont des îlots cellulaires où s'amassent des cellules mononucléées arrondies, où serpentent des cellules vaso-formatives, où se dessinent parfois des réseaux capillaires qui n'ont pas encore fusionné avec le reste de l'appareil circulatoire. Enfin, au niveau de ces taches laiteuses, M. Retterer a décrit des couches protoplasmiques semées de noyaux, c'est-à-dire des masses plasmodiales.

A vrai dire l'épiploon est essentiellement constitué par une association de cellules modelées de différentes façons remplissant des fonctions variées.

Ces cellules conjonctives, on les dénomme suivant leur conformation et leurs attributions : *les cellules endothéliales de recouvrement, les cellules fixes anastomosées ou fibroblastes, les cellules endothéliales vasculaires, les cellules vaso et sangui-formatives, les cellules adipeuses.*

Les caractères morphologiques de ces cellules de type différent sont indiqués dans tous les traités d'histologie. Je vais néanmoins les résumer en quelques lignes pour en présenter ensuite les connexions anatomiques.

CELLULES DE L'ÉPIPLOON. — *Cellules endothéliales de recouvrement.* — Leur noyau pâle arrondi ovalaire et plat est limité par une membrane très mince dessinée par un trait net. Il renferme environ deux nucléoles de petite taille faiblement teintés, réunis par un tractus chromatinien ténu à des grains de chromatine minuscules et clairsemés. Leur rôle est de faciliter le glissement de la membrane séreuse.

Les *cellules fixes* anastomosées, ou cellules connectives, ou fibroblastes, ont un corps ovalaire ou polygonal s'allongeant en général à ses deux extrémités en prolongements ramifiés. Le corps de ces cellules peut se munir de bras latéraux. Les expansions protoplasmiques bipolaires et latérales s'amincissent en général de leur base d'implantation à leur extrémité bifurquée, trifurquée ou pénicillée. Chemin faisant, les prolongements protoplasmiques peuvent s'étaler, se rétrécir, se renfler, donner naissance à d'autres prolongements anastomotiques. Le noyau ovalaire ou arrondi, plus coloré et plus petit en général que celui des cellules endothéliales, en a la structure, à cette différence près que la chromatine s'y trouve plus condensée.

Ces cellules sont chargées d'élaborer les fibrilles du réseau élastique et les faisceaux conjonctifs (Zachariadès, Retterer).

Les cellules endothéliales vasculaires paraissent réduites à leur noyau allongé suivant le grand axe du vaisseau qui est, en réalité, engainé dans une lame protoplasmique mince

anhiste, le débordant de tous côtés et limitant la cavité vasculaire. Ce noyau ovalaire, plus fortement teinté que celui des cellules endothéliales de recouvrement, est semé de nucléoles fortement teintés et rapprochés. Ces cellules sont façonnées de manière à faciliter le glissement du liquide circulant.

Les cellules périvasculaires de Renaut ressemblent en tout point aux précédentes, mais en général leurs prolongements protoplasmiques sont simples. Elles se disposent parallèlement à la direction des capillaires qu'elles cotoient. Elles peuvent les aborder obliquement, les croiser, s'enrouler autour de l'étui vasculaire. Elles forment le périthélium des capillaires[1].

Les cellules vaso-formatives sont ovalaires ou fusiformes, elles sont parfois extrêmement allongées, voire même ramifiées. Tantôt elles renferment un seul noyau, tantôt elles en incluent plusieurs. Ces noyaux sont identiques à ceux des cellules endothéliales vasculaires.

On peut trouver tous les intermédiaires entre une cellule vaso-formative à corps et à noyau ovalaires, et un réseau cellulaire à noyaux multiples, canalisé et conformé comme un réseau capillaire indépendant (Ranvier).

En effet, ces cellules sont destinées à contribuer à l'extension du réseau capillaire sanguin.

Cellules sanguiformatives. — Des hématies apparaissent dans le corps de certaines cellules vaso-formatives (Ranvier). Pour cet auteur et d'autres savants (Retterer), ces hématies sont un produit d'élaboration endogène du protoplasma cellulaire. De telles cellules sont donc à la fois vaso-formatives et sanguiformatives, Retterer les dénomme cellules vaso-sanguiformatives.

1. Dans cet article, je laisserai à peu près complètement de côté les cellules vaso-formatives de Ranvier. Le rôle de ces éléments figurés est encore discuté. Quelle que soit la façon dont on interprète ce rôle, la nature des cellules « vaso-formatives » n'en est pas moins établie. Ce sont des cellules conjonctives. Si elles contribuent à l'extension du réseau vasculaire, c'est en fusionnant avec des cellules endothéliales dont l'origine conjonctive est établie (Ranvier, Renaut, Letulle, etc.). Admettrions-nous avec Renaut que ces éléments figurés ne sont que des capillaires en régression, elles n'en seraient pas moins des cellules conjonctives. Alors, en effet, elles représentent des cellules endothéliales vasculaires s'incorporant au réseau des cellules fixes.

Cellules adipeuses. — Il est enfin des éléments figurés dont le corps est rempli de graisse. Le protoplasma et le noyau sont refoulés à la périphérie de la cellule où le protoplasma s'est épaissi en une sorte de gaine anhiste à sa périphérie.

Ce sont les cellules adipeuses qui emmagasinent de la graisse formant une sorte de réserve nutritive.

Si nous nous contentions de cette courte analyse cytologique, nous n'aurions acquis en aucune façon une conception synthétique de la structure de l'épiploon.

Nous allons rappeler tout d'abord les connexions anatomiques reliant les cellules de même type, nous montrerons ensuite que l'agrégat des éléments cellulaires morphologiquement différenciés de l'épiploon ne représente qu'une immense colonie cellulaire.

Connexions anatomiques des cellules de l'épiploon. — *Cellules endothéliales de recouvrement*[1]. — Pendant longtemps on a décrit de la façon suivante la structure de l'endothélium de l'épiploon : du côté de la cavité de la séreuse, le plan cellulaire endothélial est recouvert d'une sorte de dallage anhiste dont chaque tablette est soudée à la tablette voisine par le « ciment intercellulaire ». Chacune de ces tablettes recouvre le noyau et le protoplasma de la cellule endothéliale dont elle est un produit de sécrétion. Est-ce là la conformation réelle de l'endothélium épiplooïque ? Non, car chacune des cellules endothéliales est en continuité de substance avec les cellules endothéliales adjacentes par l'intermédiaire de très fins prolongements anastomotiques. Cet agencement a été longtemps méconnu pour les raisons suivantes : *a.* Les lignes de démarcation correspondant aux interstices du dallage cuticulaire étaient considérées comme les zones de séparation des cellules endothé-

1. Lire, dans le remarquable livre de Letulle sur l'inflammation, le chapitre concernant l'anatomie normale et la physiologie des éléments du tissu conjonctif, où l'auteur expose à la fois les vues de Ranvier et les siennes sur l'unité anatomique du tissu conjonctivo-vasculaire. Consulter de même et les travaux de Cornil, Ranvier et le *Traité d'histologie* de Renaut, les récentes récherches de Retterer sur la structure de l'épiploon.

liales proprement dites; *b*. Les anastomoses conjoignant les cellules endothéliales sont difficilement reconnaissables à l'état normal. Elles avaient été méconnues. Quelle est en



FIG. 5. — Épiploon de lapin adulte au cours d'une péritonite éberthienne très légère déterminant simplement l'hypertrophie cellulaire au niveau du point qui a été dessiné et accentuant l'épaisseur des réseaux protoplasmiques.

Le fond de la préparation est occupé par le *Plasmodium de recouvrement* (endothélium). Au centre est un capillaire sanguin dont les noyaux et le protoplasma périnucléaire fusionnant en le *Plasmodium vasculaire*.

En haut et à droite est une cellule fixe anastomotique. Le fibroblaste envoie vers le capillaire une expansion qui se bifurque au contact du vaisseau et s'anastomose avec une cellule périvasculaire de Renaut située à gauche.

En bas et à gauche un autre fibroblaste s'anastomose d'une part avec une cellule périvasculaire, d'autre part avec le *Plasmodium de recouvrement* (endothélium).

fin de compte la structure de l'endothélium épiplooïque? C'est un plasmodium, c'est-à-dire une lame de protoplasma étalé et semé de noyaux (Ranvier). Ce protoplasma est formé par un réseau chromophile (Retterer) dont les mailles sont occupées par un hyaloplasma plein (Retterer). Le réseau

chromophile est condensé autour du noyau, il s'efface à distance du noyau. A l'état normal on décèle facilement le réseau protoplasmique périnucléaire, les limites de chaque tablette anhiste superficielle. C'est l'ensemble formé par la plaque cuticulaire, le noyau sous-jacent et la portion adjacente de protoplasma que l'on a longtemps appelé une cellule endothéliale, alors que l'endothélium de recouvrement est, en somme, une vaste colonie cellulaire (Ranvier). Ainsi est constitué le *plasmodium de recouvrement* (fig. 5).

La même façon de voir s'applique au groupe des cellules connectives de l'épiploon. Elles sont anastomosées en un réseau formant, suivant la remarque fort exacte de Retterer, un *plasmodium réticulé* (fig. 5).

Mais les cellules périvasculaires de Renaut peuvent se comporter de même façon. Si certaines d'entre elles sont indépendantes, d'autres fusionnent en un *plasmodium périvasculaire* (fig. 5).

Les *cellules endothéliales* vasculaires disposées en une sorte de cylindre creux sont séparées de la cavité vasculaire par un carrelage anhiste et segmenté, comparable au revêtement cuticulaire du *plasmodium* de recouvrement. En réalité, elles sont soudées entre elles au-dessous de la gaine anhiste interne en un *plasmodium endothélial vasculaire* (fig. 6).

Parmi les cellules vaso-formatives, les unes sont des cellules indépendantes, les autres, au contraire, forment des réseaux vasculaires. Alors même qu'ils ne sont pas en continuité avec le reste de l'appareil circulatoire, ces réseaux capillaires sont des colonies cellulaires des *plasmodiums* vaso-formateurs. Il n'est pas, enfin, jusqu'aux cellules adipeuses dont on ne puisse, au moyen d'une technique appropriée, suivre les anastomoses. Au delà des parois des vésicules adipeuses s'étendent des travées protoplasmiques dont les mailles peuvent loger la graisse et qui se soudent avec des expansions protoplasmiques émanant de cellules adipeuses voisines. Ainsi sont formés des *plasmodiums adipeux* (fig. 7).

Les plasmodiums dont nous venons de parler sont conformés chacun suivant un type défini.

Il n'en est pas de même des masses plasmodiales décrites par Retterer, au niveau des taches laiteuses. Ce sont des plasmodiums indifférenciés.

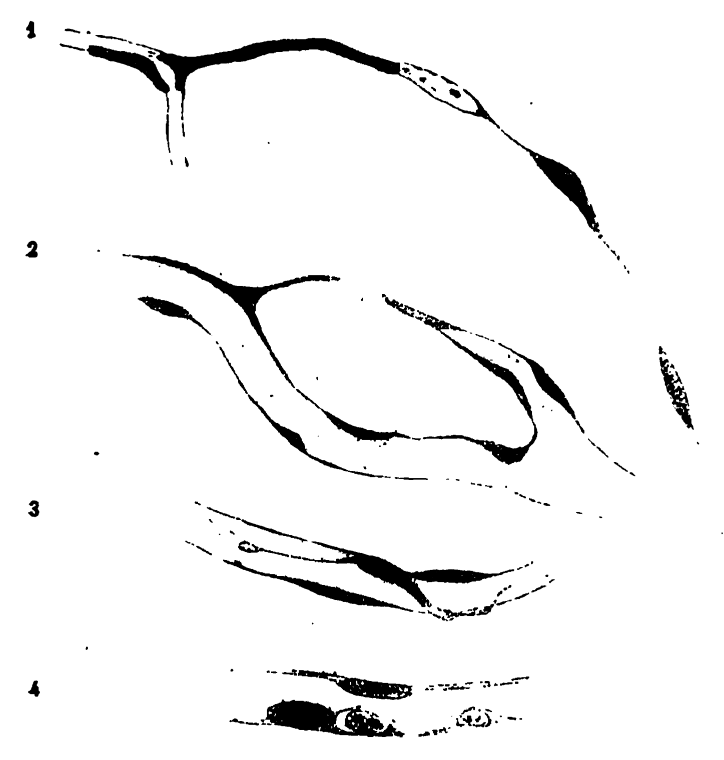


Fig. 6.

1. Pointe capillaire terminale de l'épiploon du lapin de 3 semaines.
Au niveau d'un coude du capillaire le plasmodium vasculaire se prolonge en une tige pleine qui se creuse à droite. A ce niveau le vaisseau est en continuité avec 2 cellules vaso-formatives indifférenciées que l'on ne saurait distinguer des cellules fixes de l'épiploon (Anastomose du plasmodium vasculaire et du réseau cellulaire conjonctif.
2. Un capillaire de l'épiploon du même animal envoie de droite à gauche un bourgeon creux d'abord, plein ensuite qui s'anastomose avec la paroi du même capillaire au niveau d'un noyau. Celui-ci est soulevé en forme de saillie conique. En réalité, la paroi vasculaire avait formé là un petit bourgeon allant à la rencontre du précédent : *anastomoses par pointes protoplasmiques entre deux points éloignés d'un même plasmodium.*
3. Capillaire de l'épiploon embrassé par une cellule périvasculaire.
4. Capillaire de l'épiploon de lapereau de *trois semaines.* La lame protoplasmique du plasmodium vasculaire s'est soulevée vers la cavité du vaisseau en se creusant de vacuoles où sont inclus à gauche un polynucléaire ordinaire nettement reconnaissable, à droite un polynucléaire presque entierement détruit.

Mais avant de clore cet exposé de la structure de l'épiploon, nous devons insister sur un point dont l'importance

est capitale, je veux parler de la continuité des divers plasmodiums.

Le *plasmodium endothélial* de recouvrement est anastomosé avec le *plasmodium réticulé*. Le *plasmodium périvasculaire* n'est qu'une dépendance du précédent. On ne saurait démontrer que le *plasmodium endothélial* et le *plasmodium périvasculaire* soient continus, mais une fusion se produit tôt ou tard entre le *plasmodium endothélial vasculaire* et les *plasmodiums vaso-formatifs*, lesquels s'anastomosent avec le réseau des cellules fixes. Celles-ci sont conjointes au plasmodium adipeux et aux masses plasmodiales des taches laiteuses. C'est dire en un mot que le réseau des cellules fixes est le trait d'union compliqué, jeté entre tous les plasmodiums, contribuant à former le tissu épiplooïque (fig. 5). C'est admettre avec Retterer que le tissu cellulaire de cette membrane séreuse n'est qu'une immense colonie cellulaire que l'on peut subdiviser en plasmodiums secondaires. Mais toutes les cellules de l'épiploon ne sont pas fusionnées en syncytiums. Il est des cellules conjonctives, jeunes et indifférenciées, libres de toute attache, il est des

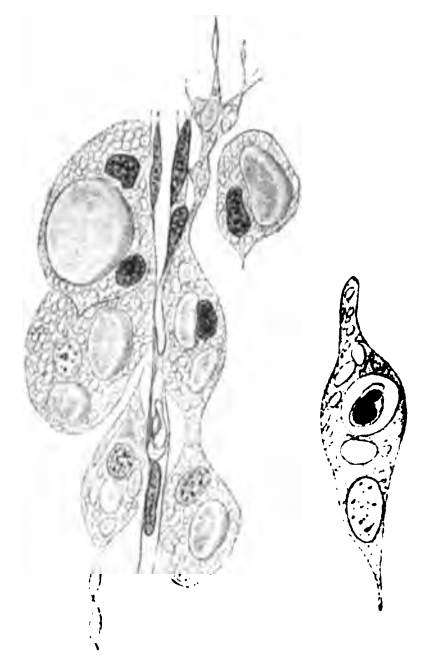


Fig. 7. — Vaisseau capillaire de l'épiploon engainé par des cellules périvasculaires subissant la transformation adipeuse. Là où le protoplasma n'a pas été refoulé par la graisse il persiste à l'état spongieux.

A droite du capillaire 2 cellules adipeuses ont fusionné (plasmodium adipeux). La cellule la plus élevée émet un long prolongement vacuolaire.

A quelque distance à droite une cellule de la même zone est creusée d'une vacuole qui inclut non pas de la graisse mais un leucocyte en état de fonte. Cette cellule est un macrophage, mais d'autre part elle est comparable à ses voisines les cellules qui subissent la transformation adipeuse.

cellules conjonctives de type défini (périvasculaires, vasoformatives et adipeuses) qui sont indépendantes. De plus, à côté de ces éléments figurés apparaissent ceux dont nous avons à nous occuper : je veux parler des macrophages.

Représentons-nous maintenant des interstices clivés entre les lames endothéliales de recouvrement interrompus suivant toutes les directions, par l'entre-croisement des faisceaux conjonctifs, des fibres élastiques et des réseaux cellulaires que nous venons de citer, et nous aurons une idée approximative de la place réservée aux macrophages.

Ces conditions d'habitat nous expliqueront jusqu'à un certain point les variations extraordinaires que peut présenter la configuration de ces éléments, configuration dont nous allons esquisser rapidement les principaux traits.

1° MORPHOLOGIE DES MACROPHAGES DE L'ÉPIPLOON

Si quelque personne tenait absolument à se représenter les macrophages d'après un modèle unique et immuable, je ne l'engagerais pas à lire la description qui va suivre. Elle est destinée à montrer l'extraordinaire diversité de formes que peuvent revêtir ces éléments, alors qu'ils remplissent des fonctions identiques dans les mêmes conditions biologiques.

Les agents infectieux en suscitent au plus haut point les variations morphologiques. Aussi allons-nous étudier les macrophages de l'épiploon au cours de l'état infectieux d'abord, à l'état normal ensuite.

a) MORPHOLOGIE DES MACROPHAGES DE L'ÉPIPLOON DU LAPIN AU COURS DE L'ÉTAT INFECTIEUX

Les faits que je vais signaler ont été observés : 1° au cours de la péritonite provoquée par inoculation de bouillon de culture de bacille d'Eberth, injecté à doses non mortelles; 2° au cours de la péritonite déterminée par inoculation de pulpe vaccinale (vaccin jennérien provenant de l'institut Pasteur de Lille).

Ils concernent tout d'abord les différences existant entre

les macrophages au point de vue de leur configuration, les autres variations sont liées aux changements de structure du corps et du noyau, à l'intensité même de l'activité gigantophagocytaire de ces éléments.

α) Modifications concernant la configuration, la taille, la structure du corps des macrophages.

Configuration. — Parmi les macrophages de l'épiploon enflammé du lapin, les uns sont arrondis (pl. II, fig. 1', 2', 3'), d'autres sont ovalaires ou anguleux, certains enfin sont armés de prolongements protoplasmiques. *Mais nous allons trouver toutes les transitions entre des éléments de forme arrondie et des éléments de conformation extrêmement irrégulière.*

La configuration des *macrophages* de forme ronde n'est pas géométriquement régulière. Leur corps est parfois onduleux en bordure et de plus certains d'entre eux se hérissent de courts pseudopodes décrits par M. Metchnikoff. Ces pseudopodes disposés en couronne sont courts, tentaculiformes, renflés à leur extrémité libre.

Du corps cellulaire de ces macrophages se détachent des boules protoplasmiques rondes et par bourgeonnement et par effritement de la substance vivante. Enfin, de ces cellules, les unes sont *globuleuses, les autres sont aplaties.*

Les *macrophages* fusiformes ou anguleux sont, au point de vue morphologique, des cellules intermédiaires aux précédentes et aux macrophages munis d'expansions protoplasmiques.

Les *macrophages munis d'expansions* protoplasmiques constituent un groupe morphologiquement composite que nous ne décrirons pas dans toute sa complexité. Je ramènerai la configuration des composants de ce groupe aux types suivants :

Le corps cellulaire s'allonge à une extrémité (macrophages en raquette) (pl. II, fig. 5). Le corps cellulaire s'allonge aux deux extrémités (macrophage à prolongements bipolaires). Dans ce cas la portion centrale reste arrondie ou s'effile (macrophages fusiformes). Mais une cellule peut pré-

senter deux prolongements sans que ceux-ci soient bipolaires (macrophages cornus).

Enfin, du corps cellulaire peuvent s'élancer plus de deux bras (macrophages multipolaires). Quel que soit le nombre de leurs prolongements, les macrophages ont tantôt *un corps globuleux, tantôt un corps aplati.*

Quant à ces bras, ils revêtent les formes les plus dissemblables. Ils sont tantôt courts, tantôt longs (pl. II, fig. 5).

Courts, ils sont larges ou minces, cylindriques ou aplatis. Longs ils s'étendent parfois à des distances considérables à 100 μ de leur point d'attache. Ils sont filiformes et grêles ou larges et massifs.

Quelles que soient leurs dimensions, les bras des macrophages sont constitués les uns régulièrement, les autres irrégulièrement. Dans le premier cas, ils s'amincissent généralement du point d'implantation au point de terminaison.

Dans le second cas, ils sont alternativement renflés et rétrécis.

Les portions renflées sont arrondies ou étalées, aplaties et anguleuses.

Des bras accessoires sont parfois branchés sur des bras principaux, et les uns et les autres se bifurquent souvent à leur extrémité.

Enfin des cassures apparaissent çà et là au niveau des zones amincies et le fragment distal séparé du tronc principal s'émiette et fond dans le milieu ambiant[1].

Taille. — Tous les intermédiaires existent entre des macrophages arrondis de taille géante (40-50μ) et des macrophages minuscules ayant les dimensions de *lymphocytes*[2].

On trouve de même toutes les transitions entre des macrophages armés de bras immenses et ramifiés et des ma-

1. Ce fait, joint à l'irrégularité et à la longueur des expansions protoplasmiques, a induit Ranvier à appeler ces macrophages branchus des clasmatocytes. Ce sont des éléments distincts des clasmatocytes ordinaires dont ils n'ont pas le caractère spécifique, à savoir la présence de la granulation teintée métachromatiquement en violet par les colorants bleus basiques (Jolly).

2. Nous entendons par lymphocytes les plus petits des mononucléaires du système hémolymphatique, ceux dont la taille n'excède pas celle d'une hématie.

crophages étoilés dont les dimensions n'excèdent pas celle d'un mononucléaire ordinaire du sang et de la lymphe (pl. II, fig. 1', 2', 3' et 5).

Structure. — La structure du corps des macrophages présente des variations quand on examine ces éléments à des phases d'évolution différentes.

Le protoplasma de certains d'entre eux est formé d'une trame serrée, fortement chromatophile (réseau chromophile, Retterer). Chez les autres les travées chromophiles (réticulum chromophile de Retterer) se relâchent et des vacuoles apparaissent.

Le réseau chromophile est légèrement basophile, fortement acidophile. De plus, une substance intermédiaire fluide nettement basophile peut noyer les trames du reticulum protoplasmique et donner une apparence uniforme au corps des macrophages.

En général, le protoplasma des macrophages de taille petite ou moyenne en activité est formé d'une trame serrée et surchargée de substance basophile.

Aussi ces éléments sont-ils intensement colorés en violet foncé après action de *éosine*, *orange*, *bleu de toluidine*.

La teinte violet sombre homogène résulte de la superposition de la masse bleue de la substance basophile homogène et de la nuance rouge du réticulum acidophile.

Mais à côté de macrophages opaques il en est dont le protoplasma est faiblement teinté.

Une éclaircie se produit auprès du noyau sous l'aspect d'une tache ronde ou ovalaire qui grandit peu à peu en gagnant la périphérie de la cellule (pl. II, fig. 5, n° 1).

L'apparition en est liée à la disparition de la substance basophile. Alors se dévoile le reticulum acidophile. Les travées roses en sont d'abord serrées. Elles s'écartent ensuite en limitant des espaces remplis d'un suc incolore (hyaloplasma de Retterer, pl. II, fig. 7).

Ainsi se produit une sorte d'état vacuolaire du corps des macrophages. Ces vacuoles correspondent aux mailles du réticulum. Le nombre, les dimensions, la répartition en sont extrêmement variables.

Elles existent et dans le corps et dans les expansions protoplasmiques. En général, elles sont petites au voisinage du noyau, grandes à la périphérie du corps. Inversement les travées du réticulum sont plus épaisses et plus serrées aux alentours du noyau.

Pour terminer cet exposé nous dirons que la coloration violet foncé (après fixation par iodochlorure de mercure iodé, action de éosine, orange, toluidine) prédomine dans le corps des macrophages de taille petite ou moyenne en état de réaction avant l'englobement des polynucléaires. Elle diminue quand les macrophages se chargent de ces derniers éléments. Elle disparaît peu à peu quand les macrophages grandissent.

β) *Modifications de forme, de taille, de structure du noyau des macrophages.*

Forme. — Il suffit de regarder les figures accompagnant ce texte pour se rendre compte de la variabilité de forme du noyau des macrophages (Voir aussi, pl. II). Chez les uns il est arrondi, chez les autres il est incurvé, excavé et ressemble à une calotte. Cette déformation ressortit dans certaines circonstances à la présence d'hématies ou de polynucléaires qui repoussent le noyau vers un des points de la surface de la cellule et en refoulent ensuite la paroi. Le noyau reste-t-il au centre de la cellule? S'il est en rapport sur ses deux faces avec des enclaves il sera biconcave.

Mais l'incurvation du noyau n'est pas forcément commandée par le contact de corps étrangers. Elle existe chez des macrophages à l'état de vacuité. Elle est manifeste chez les plus petits de ces éléments et chez les plus grands. De plus, le noyau est tantôt bilobé, tantôt trilobé, et les lobes nucléaires de certains macrophages se replient, s'enroulent, se développent outre mesure et ressemblent aux noyaux de mégacaryocytes de la moelle osseuse (cellule à noyau bourgeonnant de Kölliker). Que le noyau primitif se divise en plusieurs noyaux distincts et le macrophage ressemblera au myéloplaxe proprement dit, c'est-à-dire à la cellule géante à noyaux multiples et isolés.

Taille. — Il existe une certaine proportionnalité entre la taille du noyau et celle du corps. Cependant, à envisager les plus petits des macrophages, on trouvera leur noyau relativement volumineux, eu égard aux dimensions du corps. On constatera le phénomène inverse si l'on étudie les plus grands des macrophages, dont le corps atteint parfois des dimensions colossales. Toutefois, c'est dans les macrophages de grande taille que nous rencontrerons les noyaux volumineux enroulés, comparables à ceux des mégacaryocytes

Structure. — La structure du noyau n'est pas moins sujette à changement que celle du corps. Évidemment, les parties constituantes en sont toujours les mêmes. C'est une enveloppe nucléaire mince, à contour dur; ce sont des nucléoles réunis par de minces travées chromatiniennes. Mais cette bordure nucléaire se dessine souvent par un contour net ou tremblé. La disposition des nucléoles, leur affinité tinctoriale, leur disposition réciproque sont variables.

Il est des macrophages de petite taille à noyau pâle et comme effacé; il est des macrophages de grande taille à noyau fortement teinté, dont tous les traits sont nettement accusés.

Nous dirons cependant qu'à l'état inflammatoire, les noyaux des petits macrophages sont en général opaques, tandis que les noyaux des grands macrophages sont clairs

En effet, au prorata de l'accroissement total des ces éléments figurés, leur noyau s'éclaircit en général, parce que les nucléoles et les grains de chromatine s'espacent, tandis que leur affinité tinctoriale diminue. Ils semblent en partie absorbés, en raison de l'élaboration du réticulum chromatinien qui les réunit.

On verra cependant des macrophages de taille égale ayant, les uns, un noyau fortement teinté de chromatine, les autres, un noyau relativement clair. Il existe pour le noyau ce qui se produit pour le protoplasma. La coloration du noyau, de même que la coloration du protoplasma, semblent d'autant plus intenses que la potentialité évolutive et fonctionnelle de l'élément est plus élevée.

γ) *Modifications corrélatives à la fonction giganto-phagocytaire.*

Les macrophages renferment tantôt des hématies et des polynucléaires nettement configurés, tantôt des hématies et des polynucléaires à l'état de débris. Nous avons indiqué dans de précédents travaux et noté dans la légende explicative des figures de la planche II les étapes de l'hématolyse et de la leucocytolyse, nous n'avons pas à revenir sur ce sujet. Cependant il nous paraît intéressant d'attirer l'attention sur les singularités d'aspect de certains macrophages incluant des débris cellulaires. Le corps de ces éléments est-il extrêmement boursouflé? Ce boursouflement tient à l'exagération de l'état vacuolaire du protoplasma. D'autres fois, ce sont des aspects étranges dus à la présence d'enclaves de dimensions et de couleurs variables.

Ces enclaves sont orangées ou orangé rouge[1]. Il s'agit là soit de fragments d'hématies, soit de granulations α acidophiles proprement dites. Si les corps en question sont irréguliers, anguleux, de taille inégale, nous admettrons la première hypothèse. Si la taille en est petite, régulière, ou légèrement oblongue, nous les considérerons comme les granulations de quelque polynucléaire éosinophile dont le noyau se sera résorbé.

Parfois, dans les vacuoles des macrophages apparaissent des masses ayant le volume, la configuration arrondie des globules rouges. Mais elles sont d'un rose vif et non pas de couleur orangé rouge. Ce sont les fragments du corps de polynucléaires ordinaires, dont les granulations ont fondu, dont le noyau s'est effacé, mais dont le protoplasma a la couleur rouge vif métachromatique.

Mais en certaines vacuoles, ce sont des microsomes rouge vif ou violet rouge qui apparaissent. Nous y reconnaîtrons les granulations β ou amphophiles de polynucléaires ordinaires, dont le protoplasma s'est détruit en abandonnant ses microsomes en compagnie de reliquats du noyau fragmenté.

1. Nous faisons allusion à des préparations colorées par éosine, orange, bleu de toluidine.

Ceux-ci sont réduits à l'état de grains bleus, bleu violet, virant ultérieurement au bleu vert, puis au vert pur. Tantôt les débris nucléaires restent rapprochés et sont encore environnés de quelques granulations amphophiles, tantôt celles-ci ont disparu et les petits débris du noyau restent seuls, les uns groupés en minuscules amas, les autres dispersés.

A voir certains macrophages creusés de vacuoles où des noyaux en dissolution s'égrènent en fragments arrondis de tailles diverses, on croirait avoir sous les yeux des cellules bourrées de parasites.

Modifications corrélatives à la multiplication des macrophages. — Les macrophages se multiplient, les uns par division directe, les autres par division indirecte. C'est là un sujet très intéressant sur lequel je n'insiste pas et qui sera envisagé dans tous ses détails dans le travail auquel j'ai fait allusion plus haut.

b) MORPHOLOGIE DES MACROPHAGES DE L'ÉPIPLOON A L'ÉTAT NORMAL

Le processus gigantophagocytaire existe-t-il à l'état normal dans l'épiploon? Nous répondrons par l'affirmative tout en insistant sur sa faible intensité.

Dans la membrane séreuse des lapins adultes, les macrophages participent de la réduction de volume que présentent tous les éléments cellulaires des territoires conjonctivo-musculaires à l'état de quiétude. Ce sont, en général, de grandes cellules extrêmement aplaties, à noyau pâle et comme à demi effacé, à bords déchiquetés. Mais il en est qui ont la configuration des mononucléaires du sang. Nous reconnaîtrons ces éléments à leur indépendance, à leur noyau clair et à certains détails de structure qui persistent chez certains d'entre eux, tels que l'état nettement vacuolaire du corps, fait que M. Renaut a décrit dans son *Précis d'histologie*. Il a très justement supposé que ces éléments étaient des phagocytes.

Dans l'épiploon de lapins très jeunes (âgés de 1 jour à 1 mois), les mêmes cellules se montrent en grand nombre. Mais ici les modalités morphologiques en sont beaucoup plus complexes.

Les macrophages à jeun sont encore beaucoup plus

nombreux que les macrophages en état de digestion. Néanmoins, si l'activité gigantophagocytaire de ces éléments est très restreinte, elle est beaucoup plus marquée dans l'épiploon des lapereaux étudiés à l'état normal que dans l'épiploon des lapins adultes bien portants.



Fig. 8. — *En haut :* Macrophages au repos dans l'épiploon du lapin adulte. Ils sont pâles. Leur noyau est bizarrement lobé. On reconnait en ces éléments des cellules identiques à certains des mononucléaires du sang dont la taille est parfois considérable et le noyau largement lobé et pâle. Dans l'épiploon ces cellules atteignent des dimensions plus considérables que dans le sang. Mais à côté des macrophages hypertrophiés il en est qui ont le même type et la même taille que les mononucléaires du sang.

En bas : Par opposition on a représenté deux grands macrophages à prolongements multiples dessinés à l'examen d'un épiploon enflammé.

Ce sont incontestablement 2 cellules conjonctives étoilées, fibroblastes adaptées à la fonction gigantophagocytaire. L'une d'elles, celle de droite, ressemble à un clasmatocyte en raison de la fragmentation de ses bras latéraux.

Nous reconnaîtrons d'autant plus facilement ces gigantophagocytes qu'ils renferment des déchets cellulaires, et de plus l'étude comparative permet d'en suivre toutes les formes d'évolution.

Ainsi voyons-nous s'échelonner toutes les formes intermédiaires aux petits mononucléaires conformés comme les

lymphocytes et de grandes cellules à contour circulaire ou effilées ou étoilées à noyau arrondi ou effilé ou bourgeonnant.

Ici encore de nombreux macrophages auront un protoplasma et un noyau fortement teinté, beaucoup seront vacuolaires, mais un nombre considérable d'entre eux se différenciera des autres par l'étalement et la pâleur du corps et du noyau.

L'épiploon des lapereaux en état de santé normale est un remarquable champ d'observations pour l'étude des macrophages à l'état de vacuité, et cette étude ouvre des aperçus très précis sur le rang qui doit être assigné à ces éléments figurés dans la classification cellulaire (fig. 10).

2° ORIGINE DES MACROPHAGES DE L'ÉPIPLOON

a) Les macrophages que nous avons décrits sont des cellules mobiles résultant de la multiplication d'autres cellules mobiles. De plus, ces éléments, quelle que soit l'irrégularité de leur conformation, se ramènent à une forme primordiale à corps et à noyau arrondis, à des mononucléaires, en un mot.

Enfin, les plus petits des macrophages à types de mononucléaires sont eux-mêmes réductibles à une variété de lymphocyte à noyau opaque, à corps basophile teinté de gris foncé ou de violet rouge par éosine orange, bleu de toluidine.

Certains macrophages dérivant de cellules mononucléaires libres dans le tissu conjonctif, allons-nous affirmer que tous les macrophages sont des cellules primordialement mobiles et primitivement configurées comme des mononucléaires dont la forme la plus petite serait celle du lymphocyte?

Ce serait une erreur pour la raison suivante : Au cours des états infectieux certains des macrophages *se sont détachés de masses plasmodiales* incluses dans le tissu épiploïque; d'autres macrophages sont des cellules conjonctives ayant passé de l'état de fixité à l'état de liberté.

b) *Certains macrophages dérivent des masses plasmodiales indifférenciées du tissu conjonctif*. Quels sont ces plasmodiums? Les amas protoplasmiques semés de noyaux situés en général suivant la description de Retterer au voisinage des

taches laiteuses. A l'état normal ils sont invisibles, du moins chez le lapin adulte. Au cours de l'inflammation d'origine infectieuse, ils passent de l'état d'effaçure à l'état figuré, du sommeil au réveil, suivant l'expression de Grawitz, du repos à l'activité.

La gangue protoplasmique s'épaissit, elle se colore intensement violet rouge (éosine, orange, toluidine) et se creuse de

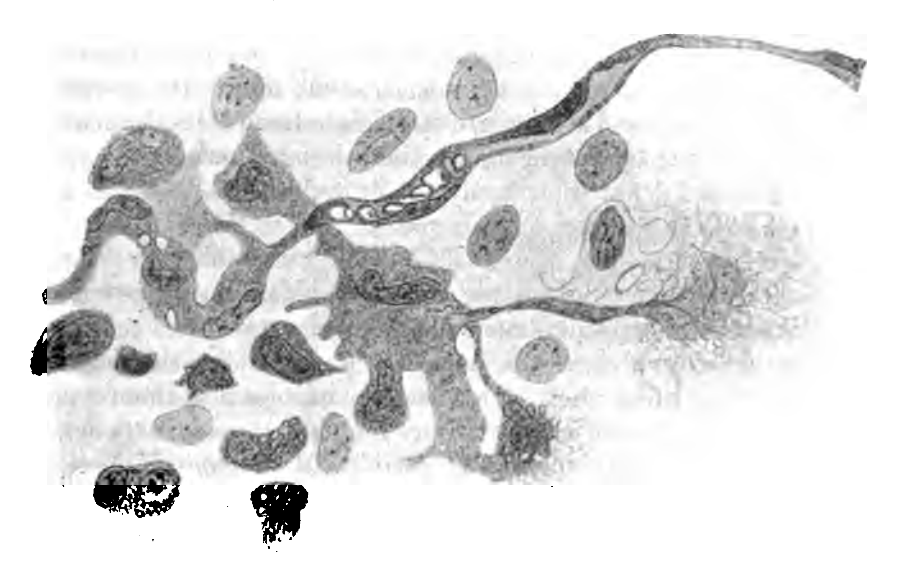


FIG. 9. — Épiploon de lapin de 1 mois. — Péritonite éberthienne très légère.

2 masses plasmodiales au niveau d'une tache laiteuse. L'une d'elles est à l'extrémité terminale d'un capillaire. L'autre plasmodium bourgeonne. Des bourgeons cellulaires s'en détachent dans lesquels on reconnaîtra des cellules conjonctives libres (des cellules vacuolaires de Renaut). Des éléments identiques à ceux-ci sont utilisés en tant que macrophages à proximité du point qui a été représenté par le dessin.

vacuoles, tandis que les noyaux se multiplient. Le protoplasma de coloration violacée et spongieux ressemble exactement à celui d'un grand nombre de macrophages mobilisés. Or la périphérie de la masse protoplasmique bourgeonne, et ces bourgeons se détachent en emportant un des noyaux du plasmodium. Ainsi sont mis en liberté des macrophages de taille égale ou supérieure à celle de grands mononucléaires du sang ou de la lymphe et qui ne peuvent être différenciés, de ceux qui résultent de l'accroissement de taille des petites

[illegible]

[illegible] pas de [illegible] de [illegible]

[illegible] bu- [illegible] apparente, [illegible] enfin, [illegible] de ma- [illegible] les carac- [illegible] [illegible]aires. [illegible] [illegible]ales de [illegible] en [illegible] est comparable

à celui que nous avons décrit précédemment, à savoir, la genèse des macrophages par bourgeonnement des masses plasmodiales des taches laiteuses de Ranvier. Nous savons que les cellules endothéliales de recouvrement forment, elles aussi, une colonie cellulaire (Ranvier), un véritable plasmodium. A l'état normal les détails de structure du protoplasma des plasmodiums de la tache laiteuse et du syncytium endothélial sont à peine perceptibles. De même les noyaux des deux variétés de colonies cellulaires sont pâles, aplatis, finement ponctués par la chromatine. Qu'un état morbide secoue ces colonies cellulaires en état de torpeur, la gangue commune se ranimera et prendra corps, tandis que s'accuseront les détails de structure des noyaux[1].

Alors dans ces masses de substance vivante se différencieront des individualités. C'est ce que démontre le bourgeonnement des plasmodiums, des taches laiteuses, la dissociation de l'endothélium de recouvrement en ses éléments composants.

Mais le plasmodium des taches laiteuses, l'endothélium de recouvrement occupent le même rang dans la classification cellulaire. Ne sont-ils pas formés l'un et l'autre par des aggrégats de cellules conjonctives?

1. Mais les cellules endothéliales de recouvrement ne sont pas les seuls éléments fixes capables de se libérer pour remplir la fonction gigantophagocytaires.

Les résultats de nombreux travaux concordent pour démontrer que, dans les canaux sanguins thrombosés au cours des états infectieux, les cellules endothéliales se détachent de la paroi vasculaire, cheminent entre les travées du réticulum fibrineux où elles deviennent des macrophages d'abord, pour se transformer en cellules fixes de divers types, ensuite (fibroblastes) — cellules endothéliales des nouveaux vaisseaux (Cornil, Letulle, René-Marie etc.). N'en est-il pas de même pour les cellules connectives qui, même à l'état normal, peuvent se séparer des fibrilles qu'elles ont élaborées (Zachariadès) par fragmentation périphérique de leur protoplasma? Ne savons-nous pas que les cellules adipeuses perdent au cours de la réactin inflammatoire leur graisse pour se transformer en cellules multinucléées (René-Marie). Les cellules vasoformatives elles-mêmes sont aptes à exercer la fonction gigantophagocytaire (Renaut). En un mot, quand une cellule conjonctive fixée et de type fixe est mobilisée et devient identique à un macrophage libre, elle exagère une fonction propre à tous ses congénères. C'est l'aptitude à digérer d'autres cellules ou des dérivés cellulaires de l'organisme. Cette propriété particulière a été reconnue, il y a fort longtemps, par Ranvier, admise comme mode de nutrition de ces éléments par Ziegler, Baumgarten, Nikiforoff.

C'est là encore, nous semble-t-il, une manifestation de « l'allélophagie » de Zachariadès.

Les macrophages qui procèdent de chacun de ces syncytiums ne sont que des cellules conjonctives devenues indépendantes et adaptées à des fonctions nouvelles.

Ainsi paraît s'imposer la conclusion suivante : Parmi les macrophages de l'épiploon, les uns sont des cellules primordialement indépendantes des leucocytes, spécialement adaptés au rôle phagocytaire, et différents des cellules conjonctives, les autres sont des cellules conjonctives, secondairement mobiles accessoirement chargées de la fonction phagocytaire.

En réalité, les macrophages qui ne dérivent ni du bourgeonnement des masses plasmodiales des taches laiteuses, ni de la libération des cellules fixes les macrophages primitivement indépendants appartiennent eux aussi au groupe cellulaire conjonctif.

L'étude de ces éléments envisagés dans l'épiploon des jeunes lapereaux nous semble démonstrative à cet égard.

LES MACROPHAGES DÉRIVÉS DES CELLULES PRIMITIVEMENT INDÉPENDANTES DE L'ÉPIPLOON SONT DES CELLULES CONJONCTIVES

Si l'on étudie la structure de l'épiploon des jeunes lapereaux âgés de un mois, on trouve au sein du tissu épiplooïque des cellules de petite taille comparables à certains des lymphocytes du tissu lymphoïde. Le noyau de ces éléments est opaque, leur protoplasma est teinté de violet rouge après coloration par l'éosine, l'orange, le bleu de toluidine[1]. Ils

1. Ces cellules ressemblent d'une manière extraordinaire aux *plasmazellen* que Jolly a trouvées dans les taches laiteuses de l'épiploon du lapin.

Unna, qui le premier décrivit la plasmazelle, la considéra comme une cellule fixe du tissu conjonctif mobilisée et transformée par résection inflammatoire.

Marshalko, à l'inverse de l'opinion de Unna et de Hodara, a admis que ces éléments figurés étaient des cellules primitivement mobiles d'origine lymphatique.

Mes recherches m'ont permis de me rallier à l'opinion de Marshalko pour les motifs suivants : 1° J'ai reconnu que des plasmazellen procédaient même à l'état normal, de cellules mobiles du tissu lymphoïde de la rate; 2° J'ai vu que certains des lymphocytes circulant normalement dans les villosités intestinales étaient des plasmazellen. Jolly, qui a trouvé des plasmazellen à l'état normal dans l'épiploon du lapin, a fait remarquer que les cellules de ce type pouvaient être libres sans être, pour ce motif, de véritables leuco-



Fig. 10. — Épiploon de lapin de 1 mois (état normal).

Au centre 5 cellules conjonctives jeunes, cellules indépendantes dont les plus petites sont comparables aux lymphocytes de la nomenclature actuelle. On trouve toutes les transitions entre ces éléments et des fibroblastes très allongés à corps vacuolaire.

A droite, une des cellules de même souche étale son protoplasma en une sorte de membrane fenêtrée. Cette cellule s'incorporait au plasmodium endothélial de recouvrement.

En bas et à droite un fibroblaste en division directe.

En bas et à gauche, 2 cellules conjonctives indépendantes à noyau incurvé conformées comme les mononucléaires ordinaires du sang dont le protoplasma est vacuolaire. En haut et à droite, une cellule de même origine effilée aux deux bouts est une cellule vasoformatine dont le corps vacuolaire inclut des débris d'hématies et de noyaux de globules blancs. Tous ces éléments peuvent être utilisés en tant que macrophages dès le début de la réaction inflammatoire provoquée par infection peritonéale. Les cellules à protoplasma vacuolaire correspondent certainement aux cellules vacuolaires de Renaut. Ce maître les a aussi appelées les cellules vacuolaires de l'épiploon, cellules fixées. Il désigne par cette expression l'aptitude que présentent ces éléments à s'immobiliser sans se transformer en cellules fixes proprement dites, mais il les considère comme des phagocytes.

prédominent dans les taches laiteuses de Ranvier au voisinage des masses plasmodiales décrites à ce niveau par Retterer. Si l'on suit l'évolution de ces petites cellules rondes, on les voit grandir et subir des transformations diverses.

Les unes perdent leur conformation initiale, pour se modeler suivant le type des cellules conjonctives, de type défini, et s'incorporer ensuite soit à l'endothélium vasculaire, soit au réticulum des cellules fixes, soit au plasmodium adipeux. Les autres grandissent en conservant une forme arrondie.

Les cellules libres de la première variété présentent les modifications de forme les plus extraordinaires. Je n'insisterai pas sur la succession des variations morphologiques de leur corps et de leur noyau. Les dessins accompagnant ce texte sont plus instructifs à ce point de vue que toute description, bien qu'ils ne représentent qu'une fraction extrêmement minime des formes cellulaires qui mériteraient d'être représentées.

Certaines cellules s'étalent pour prendre la conformation de cellules endothéliales, elles s'allongent et se ramifient pour muer en cellules connectives, ou en cellules périvasculaires ou en cellules vaso-formatives. Elles creusent leur protoplasma en y accumulant de la graisse pour se transformer en vésicules adipeuses.

Quel est le sort dévolu aux éléments indépendants qui ne revêtent pas l'aspect des cellules conjonctives de type défini. Ils conservent leur forme arrondie (abstraction faite des changements d'apparence liés à leur motilité), ils gran-

cytes. Il incline à les considérer comme des cellules formées sur place. Cette façon de voir me parait extrêmement juste, car il est impossible de trouver une différence marquée entre les plasmazellen et les cellules conjonctives primordialement libres de l'épiploon. Mais si la plasmazelle est une cellule conjonctive, ce n'est pas dans le sens où l'entend Unna.

Nous devons la considérer non pas comme un fibroblaste modifié par l'inflammation, mais comme une cellule conjonctive jeune acquiérant des caractères particuliers au cours de son évolution. Mais, d'autre part, comme il ressort des faits exposés dans cet article, une cellule conjonctive peut faire partie des cellules libres du tissu lymphoïde. La plasmazelle est donc une cellule conjonctive libre, jeune, se développant de préférence dans les territoires lymphatiques.

dissent au point d'acquérir une taille considérable (30+40 μ), ils montrent finalement une aptitude marquée à englober et à détruire les polynucléaires granuleux. Ce sont, en un mot, des macrophages. Aussi pourrait-on opposer l'un à l'autre deux groupes cellulaires procédant d'une même souche. Ce serait, d'une part, les cellules conjonctives (endothéliales, vaso-formatives, fibroblastiques adipeuses), et d'autre part les macrophages de Metchnikoff.

Cette division est acceptable si elle est destinée à classer des cellules de même espèce, suivant la forme qu'elles revêtent à l'occasion d'adaptations fonctionnelles différentes. Elle est inacceptable si elle implique la catégorisation des composants des deux séries en types cellulaires spécifiquement irréductibles.

En effet, les macrophages primitivement mobiles sont des cellules conjonctives au même titre que leurs congénères les cellules conjonctives indépendantes de type défini dont nous venons de parler.

Voici les arguments que je présenterai pour soutenir cette thèse.

Identité d'origine. — Les cellules conjonctives indépendantes et les macrophages n'ont pas seulement une origine commune.

Identité de structure. — La structure intime du protoplasma et du noyau des cellules conjonctives et des macrophages reste foncièrement la même, quelles qu'en soient les variations apparentes.

Pour la décrire nous devrions parler à nouveau de la coloration violacée du protoplasma des jeunes cellules, suivre le dégradement de ces colorations, la vacuolisation protoplasmique, l'effacement graduel du réticulum chromophile chez certaines d'entre elles.

Quant au noyau des cellules conjonctives en évolution, il sera tantôt opaque, tantôt clair, tantôt arrondi, tantôt allongé, tantôt régulier, tantôt lobé.

Ces manières d'être du corps et du noyau, nous les avons rencontrées aussi chez les macrophages et il est impossible de trouver dans la structure et du corps et du noyau de

réelles différences entre les composants des deux groupes.

Mais le fait que des cellules conjonctives et des macrophages ont une origine commune et une structure comparable dans ces métamorphoses n'est pas absolument contradictoire avec une évolution divergente de ces deux variétés d'éléments figurés, les rendant ultérieurement irréductibles.

L'étude de l'épiploon des jeunes lapereaux envisagés à l'état normal laisse planer le doute sur ce sujet. Il ne saurait persister si l'on provoque une péritonite infectieuse chez ces animaux.

On verra alors des cellules conjonctives *libres*, déjà différenciées en tant que cellules endothéliales en qualité de cellules connectives, périvasculaires, vaso-formatives... se comporter comme des macrophages.

Identité de nature. — A cet état elles ne peuvent être différenciées des macrophages aux conformations si variées que nous avons vu évoluer dans l'épiploon enflammé des lapins adultes.

L'étude de ces éléments suggère les deux interprétations suivantes : Il faut, ou bien les considérer comme des cellules conjonctives remplissant la fonction gigantophagocytaire, ou bien en faire des macrophages, se transformant en cellules conjonctives.

Les deux conceptions sont exactes, car il s'agit en cette circonstance d'éléments figurés appartenant à la même espèce cellulaire et présentant des caractères morphologiques et des propriétés physiologiques réversibles.

Ces macrophages de l'épiploon enflammé des jeunes lapereaux, dont les uns sont aplatis à la façon des cellules endothéliales, dont les autres sont modelés à la manière des cellules connectives, périvasculaires, vaso-formatives, sont en réalité des cellules conjonctives déjà différenciées au point de vue morphologique. Mais elles ont été utilisées pour remplir la fonction gigantophagocytaire, au moment où elles allaient s'incorporer les unes au plasmodium endothélial, les autres au plasmodium connectif réticulé, *au plasmodium périvasculaire*, *au plasmodium endothélial vasculaire*.

Dans les macrophages qui conservent la forme arrondie,

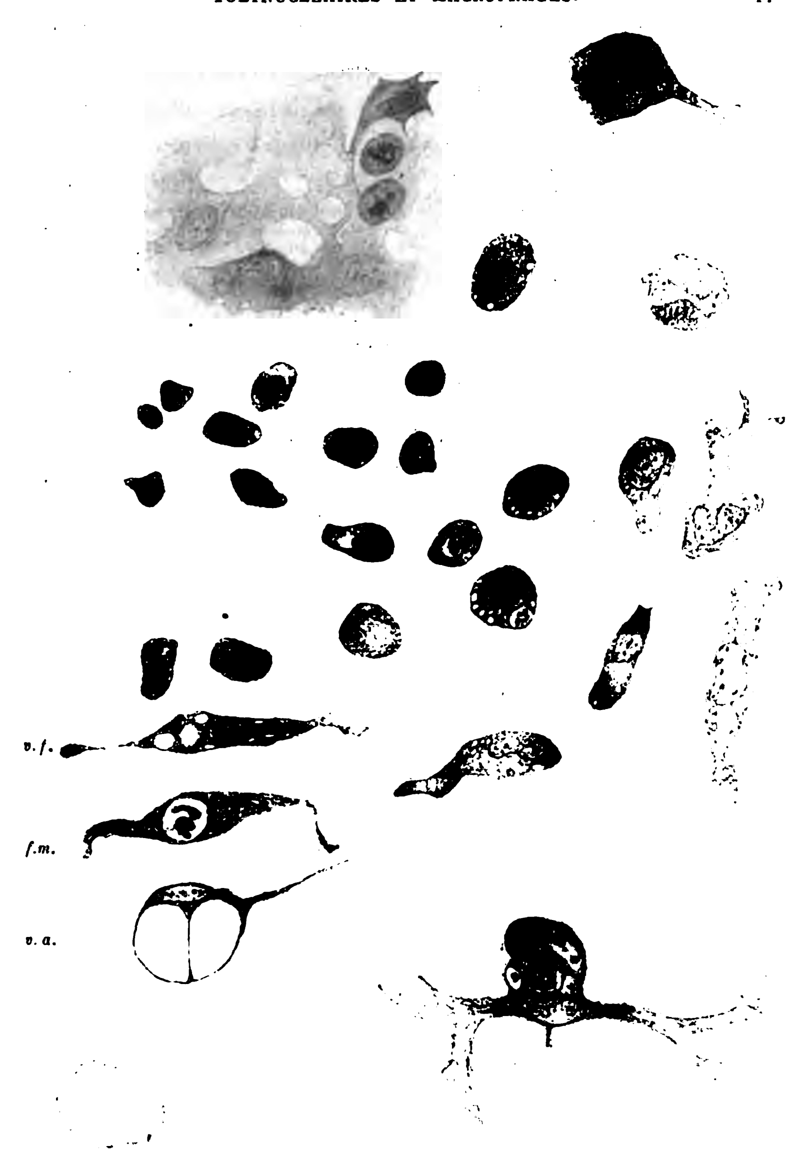


Fig. 11. — Cellules d'une tache laiteuse de l'épiploon du lapin de 1 mois tué au début d'une infection péritonéale très légère due au bacille d'Eberth.

Ici les cellules conjonctives jeunes et indépendantes ont l'aspect de plasmazellen (Jolly a trouvé des plasmazellen au niveau des taches laiteuses de Ranvier) même à l'état normal, comme nous l'avons dit).

On les voit se transformer les unes en fibroblastes à pointes grêles, les autres en éléments mononucléés à corps vacuolaire à noyau arrondi ou incurvé et plus ou moins

compliqué (cellules vacuolaires de Renaut). Certaines d'entre elles (regarder en haut et à gauche) fusionnent leur protoplasma avec celui de l'endothélium de recouvrement. Sous l'influence de l'état infectieux, ces cellules deviennent aptes à ingérer polynucléaires et hématies (Voir pl. II, fig. 5).

v. f. Cellule conjonctive libre et fusiforme renfermant une hématie. Un tel élément serait dénommé : cellule sangui-formative par certains auteurs.

f. m. Fibroblaste incluant un polynucléaire. Une des cellules conjonctives libres subissant la transformation adipeuse.

On pourrait supposer que les cellules conjonctives libres représentées dans ce dessin sont des cellules fixes libérées de leurs anastomoses et en évolution. Or les mêmes types d'évolution existaient dans l'épiploon des lapereaux de même portée et indemnes d'infection.

nous reconnaissons des cellules conjontives primordialement indépendantes qui étaient restées à l'état indifférent.

Elles ont été utilisées comme macrophages, de même qu'elles auraient pu se spécialiser en tant que conjonctives de type défini.

Notre conclusion sera donc formelle. Nous considérons les macrophages de l'épiploon qui sont des cellules primordialement indépendantes comme des cellules conjonctives libres.

Les différences existant entre les macrophages ordinaires et les autres variétés de cellules conjonctives sont la conséquence d'une division du travail physiologique entre éléments de même espèce.

Il n'y a donc pas lieu de classer en deux groupes distincts les macrophages qui sont des cellules primitivement libres et les macrophages qui proviennent de la mobilisation des cellules conjonctives fixées.

En résumé :

1° On peut appeler indistinctement macrophages au repos ou cellules conjonctives indifférenciées les cellules conjonctives arrondies et libres de l'épiploon qui n'exercent pas la fonction gigantophagocytaire, qui ne sont pas conformées suivant le type de cellules endothéliales, de connectives, vaso-formatives, etc.

En effet, elles sont capables de devenir des macrophages, de même qu'elles peuvent se transformer en cellules conjonctives de type défini ;

2° Alors même que ces cellules conjonctives libres se seraient modelées suivant le type des cellules conjonctives à caractères morphologiques définis, elles sont aptes à se spécialiser temporairement en tant que macrophages ;

3° Mais nous avons vu, d'autre part, que des cellules conjonctives fusionnées en plasmodiums indifférenciés ou différenciés pouvaient, au cours de l'inflammation, se dégager du syncytium commun pour muer en macrophages mobiles.

Alors elles doivent être identifiées aux macrophages procédant des cellules conjonctives mobiles, tant au point de vue fonctionnel qu'à celui de leur structure intime.

Conclusions. — Malgré leur extraordinaire diversité de forme, les macrophages de l'épiploon doivent être rangés dans un même groupe cellulaire, le groupe cellulaire conjonctif. Qu'ils procèdent de cellules rondes primordialement mobiles, de *plasmodiums indifférenciés ou de cellules conjonctives fusionnées en plasmodiums de type défini*, ils n'en sont pas moins des éléments de même souche accomplissant des fonctions identiques et possédant la même structure intime.

B) LES MACROPHAGES DU SYSTÈME HÉMATOPOIÉTIQUE

Nous allons appliquer les données précédentes en une étude rapide des macrophages, des organes hématopoiétiques en opposant l'une à l'autre les deux grandes circonscriptions médullaire et lympathique.

MOELLE OSSEUSE

Il est dans la moelle osseuse des éléments d'aspect particulier qui sont les mégacaryocytes de Heidenhain, les cellules géantes à noyau bourgeonnant de Bizzozero. Ces cellules ou du moins quelques-unes d'entre elles sont douées de la propriété d'ingérer ou de détruire les polynucléaires ordinaires et les noyaux des hématies nucléées (Van der Stricht). Elles se comportent à ce point de vue comme des macrophages. D'autre part, les mégacaryocytes ont des connexions très intimes avec le tissu conjonctif (Van der Stricht).

Leur protoplasma se condense à la périphérie et ce périplasme est soudé à des fibrilles du réseau connectif de la moelle osseuse.

Il est impossible actuellement de classer ces éléments.

En raison de leurs rapports particuliers avec les fibrilles connectives et de leur rôle gigantophagocytaire, nous pourrons nous demander si les mégacaryocytes, ou du moins certains d'entre eux, ne sont pas des cellules conjonctives géantes.

Mais des macrophages autres que les mégacaryocytes peuvent apparaître dans la moelle (pl. I, fig. 2). Ils sont identiques à ceux qui évoluent dans l'épiploon et que nous trouverons dans la rate et les ganglions. Quels sont ces éléments? Des cellules conjonctives de la moelle libérées de leurs attaches. Quel est l'aspect des cellules conjonctives? Ce sont des éléments dont la conformation est identique à celle des cellules endothéliales de l'épiploon et qui sont jetées entre les vésicules adipeuses (Renaut).

Ces éléments qui sont agencés en une sorte d'immense plasmodium conjoignant les cellules graisseuses peuvent se mobiliser dans certains états pathologiques. Elles revêtent alors le type de macrophages de Metchnikoff, des cellules médullaires à pigment de Kolliker (pl. I).

Mais la mise en activité de la fonction gigantophagocytaire est un phénomène d'ordre essentiellement pathologique dans la moelle, tandis qu'elle fait partie des fonctions normales des organes de la circonscription lymphatique dont les ganglions, la rate, la tunique adénoïdienne du tube digestif sont les départements les plus importants. Nous choisirons le ganglion comme objet d'étude.

GANGLIONS

Système folliculaire. — Examinons les follicules clos des ganglions. Des débris de globules blancs y sont représentés par les tingibles Korpers de Flemming.

Où sont placés ces tingible-korpers ? Est-ce dans des espaces inter-cellulaires, cellules, dans un plasmodium.

J'admets avec Bezançon et Labbé que ces débris leucocytaires sont inclus dans un protoplasma phagocytaire, et j'ai pu reconnaître à mainte reprise que des cellules isolées pouvaient en renfermer. Mais cette dernière constatation a été faite au cours de divers états pathologiques et non à l'état normal.

En temps ordinaire, des tingible-korpers nettement reconnaissables sont groupés autour de certains des noyaux présents dans le tissu lymphoïde. Ces noyaux sont plus grands en général et toujours plus pâles que ceux des mononucléaires ordinaires du follicule clos. Ne saurait-on cependant y reconnaître un protoplasma périnucléaire? Oui certes, et d'autant plus qu'il se colore en rose, tandis que celui des mononucléaires ordinaires est plus ou moins teinté de bleu violet quand on emploie des colorations complexes (éosine, orange, bleu de toluidine).

Là où gît la difficulté, c'est dans la limitation des corps cellulaires.

Çà et là, celui-ci se circonscrit. Alors on reconnaît les macrophages. Ils ont l'aspect de mononucléaires à noyau volumineux et clair, à corps rose régulièrement arrondi ou irrégulièrement conformé tendu entre les travées du réticulum conjonctif [1].



Fig. 12. — Grand macrophage à noyau pâle et à corps nettement limité, situé dans une maille du réticulum adénoïdien d'un follicule clos. On a représenté en même temps des lymphocytes et un mononucléaire ordinaire.

Mais il est des places où toute ligne de démarcation est invisible entre les cellules à noyau pâle, où l'on ne saurait apercevoir qu'un plasmodium confondu par nos moyens d'investigation avec la trame conjonctivo-cellulaire de l'appareil de soutènement du follicule.

Système périfolliculaire. — Au niveau des zones entourant follicules et cordons folliculaires, les faits seront-ils plus faciles à élucider?

Dans ces cavités sont mélangés des mononucléaires de toutes tailles (pl. I, fig. 5 et 4).

Les uns ont un corps rose, un noyau pâle arrondi ou lobé, les autres ont un corps plus ou moins basophile, un noyau à charpente chromatinienne fortement accentuée, à

1. Ils sont identiques aux macrophages décrits par Cantacuzène et Czermak dans le tissu lymphoïde de l'intestin.

nucléoles volumineux. Les premiers sont identiques à n'en pas douter aux gigantophagocytes des follicules. Les autres sont des mononucléaires ordinaires qui sont venus de la zone folliculaire dans le sinus périfolliculaire.

D'où proviennent les mononucléaires à corps rose, à noyau pâle? Ils se détachent même à l'état normal des grandes travées conjonctives cloisonnant les sinus perifolliculaires. Je laisserai de côté, pour l'instant, toute discussion concernant la conformation du tissu conjonctif réticulé du ganglion. Toute théorie mise de côté, ces cellules qui se détachent des septa cloisonnant les sinus périfolliculaires sont des cellules conjonctives. (Cellules endothéliales de Ranvier. Cellules conjonctives à protoplasma coloré par l'éosine, cellules sanguiformatives de Retterer[1].)

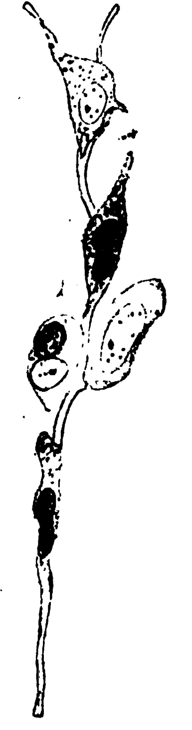


FIG. 13. — Travée conjonctive cloisonnant un sinus péri-folliculaire. Elle est recouverte de cellules endothéliales dont quelques-unes desquament et deviennent des macrophages.

Or ces cellules conjonctives sont des macrophages. En effet, elles englobent et détruisent polynucléaires et hématies, les polynucléaires granuleux surtout et parmi ceux-ci les amphophiles de préférence.

A l'état normal elles sont en général inactives au point de vue phagocytaire. Au cours des infections suscitant la réaction du ganglion, elles englobent activement les éléments qu'elles sont chargées de détruire et ceux-ci y

1. Le rôle des cellules vaso-formatives de Ranvier (cellules globulifères de Renaut) reste toujours un sujet de controverse. D'après certains auteurs, elles forment des globules rouges, pour d'autres auteurs, elles les détruisent. Quels sont les faits plaidant en faveur de la première hypothèse?

a) Les cellules vaso-formatives renferment fréquemment des hématies intactes.

b) Les hématies paraissent s'y former par élaboration d'une substance

subissent la chromatolyse métachromatique dont nous avons maintes fois parlé.

Alors, en effet, se dévoile dans toute son ampleur la mise en branle des macrophages et celle-ci mérite notre attention à divers point de vue.

Les gigantophagocytes bourrés de débris cellulaires sont identiques à ceux que nous avons décrits dans l'épiploon. Ils se forment dans le ganglion suivant des processus identiques à ceux qui assurent leur genèse dans la membrane séreuse.

Les uns persistent à l'état de cellules libres de toute taille. Les autres résultent d'une adaptation fonctionnelle des cellules conjonctives qui se séparent du squelette fibreux du ganglion, de même que des cellules du plasmodium de recouvrement de l'épiploon abandonnent leur point d'attache. Mais à côté des cellules conjonctives muées en macrophages et dans les sinus périfolliculaires et dans les follicules et dans les cordons folliculaires, il est des mononucléaires ordinaires du tissu lymphoïde qui deviennent à leur tour des gigantophagocytes. Ici la question se complique. Les mononucléaires ordinaires du tissu lymphoïde, nous les avons opposés aux cellules conjonctives. Il y aurait donc dans les ganglions deux variétés de macrophages. Les uns précéderaient des cellules conjonctives, les autres des mononucléaires ordinaires du tissu lymphoïde, A ceci nous

pâteuse, fluide, offrant les résections tinctoriales de l'hémoglobine se condensant ensuite dans « l'hyaloplasma de Retterer ».

c) Le nombre des cellules bourrées de globules rouges augmente dans les ganglions après saignée (Retterer). C'est là un fait indiscutable et j'ai vu des cellules vaso-formatives surchargées d'hématies apparaître dans les ganglions mésentériques du lapin en proportion prodigieuse après splenectomie et saignée répétées.

Quels sont les faits à invoquer contre la formation endocellulaire des hématies?

a) A côté d'hématies intactes, les cellules vaso-formatives en renferment qui sont altérées.

b) La présence d'hémoglobine à l'état pâteux dans les cellules « vaso-formatives » peut être attribuée à la fonte des globules rouges.

c) Ces cellules, qui sont bourrées d'hématies intactes et qui figurent en si grand nombre dans les ganglions des animaux saignés, renferment parfois des globules blancs en désintégration.

En un mot, sans me prononcer au sujet de l'aptitude des cellules vaso-sangui-formatives de Ranvier et de Retterer à élaborer des globules rouges, j'affirme qu'elles se comportent comme des macrophages, au moins à l'égard des leucocytes.

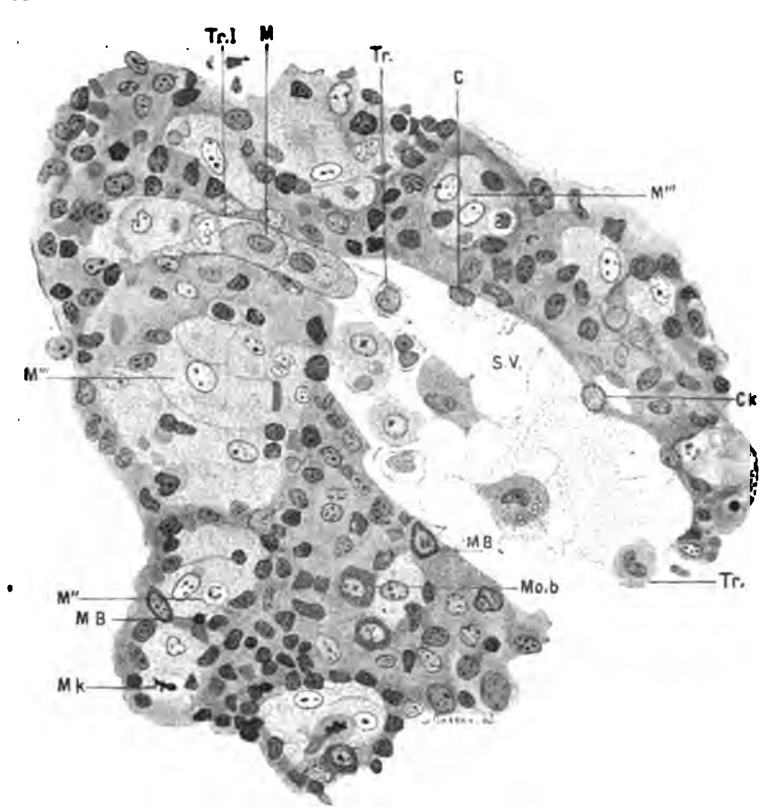


Fig. 14. — Portion de rate de lapin adulte examinée 7 heures après injection de 1 centimètre cube de bouillon de culture de bacilles d'Eberth. Poussée intense des macrophages. Là où existe normalement un plasmodium semé d'imperceptibles noyaux pâles, formé de macrophages fusionnés et au repos, les éléments en question prennent corps et s'animent. Ils apparaissent sous l'aspect de cellules de dimensions variables dont certaines ont déjà une taille géante. Leur noyau est vésiculeux, leur protoplasma extrêmement fragile est clair, grenu ou granuleux ou chargé de sphérules jaunes de pigment ocre. Çà et là certains contiennent une hématie ou un polynucléaire. Ils sont en état d'accroissement numérique d'hyperplasie et de suractivité migratrice, mais non de suractivité phagocytaire, puisqu'ils n'englobent ici que très peu d'éléments figurés de la série myélogène (hématies et polynucléaires vrais).

Tr. l. Bordure d'un trajet lacunaire bourré de macrophages et les dégorgeant dans un sinus veineux *S. V.*

M. Un des macrophages inclus dans le trajet lacunaire.

S. V. Sinus veineux renfermant des macrophages. Certains sont petits.

Tr. Éléments ayant un noyau incurvé, un protoplasma translucide clair ou grenu légèrement basophile. Il s'agit là des éléments correspondant aux grands mononucléaires du sang désignés sous le nom de types de transition, parce qu'on les considère comme se transformant en polynucléaires neutrophiles. Ce sont des macrophages. Se transforment-ils en les plus grands macrophages représentés ici? Je le crois, mais je n'en ai pas encore la démonstration absolue.

Tr. l. Trajet lacunaire bourré de macrophages.
M'. M''. M'''. Grands macrophages se différenciant de la gangue plasmodiale primitive.
M''. Macrophage renfermant un polynucléaire.
MK. Un macrophage en karyokinèse.
Tr. Petits macrophages à noyau en U.
C. Noyau de la paroi conjonctive du sinus bombant vers la cavité.
CK. Noyau de la paroi en karyokinèse.
Mo. b. Mononucléaire basophile.
My. b. Myélocyte basophile.

répondrons par une théorie basée sur les résultats des recherches de Retterer.

Cet auteur a vu des lymphocytes se former au moment où se différencient les follicules, par déhiscence de cellules du réticulum. Nous admettrons donc que, parmi les lymphocytes devenant des mononucléaires ordinaires du tissu lymphoïde des ganglions, il en est qui descendent de cellules conjonctives.

Ainsi les macrophages du ganglion dérivent-ils .es uns de certains des mononucléaires ordinaires, qui son des cellules primordialement mobilisées, les autres procèdent des cellules conjonctives de la trame secondement mobilisées.

Mais si les grands macrophages du ganglion restent dans ces organes, il n'en est pas de même des mononucléaires ordinaires. Ceux-ci vont des sinus périfolliculaires dans les lymphatiques efférents et finalement dans la circulation générale. Nous sommes donc amenés à admettre que, parmi les mononucléaires de la lymphe et du sang, il en est qui sont des cellules conjonctives lancées dans la circulation et aptes à devenir des macrophages.

RATE

Les considérations dans lesquelles nous sommes entrés à propos du ganglion s'appliquent à la rate. Mais ici les macrophages se rendent vers des sinus veineux et non pas doués des sinus lymphatiques.

C) LES MACROPHAGES DE LA LYMPHE ET DU SANG

Les tissus sanguin et lymphatique renferment-ils des macrophages ? Oui, dirons-nous, et naturellement ces cellules

sont drainées dans l'appareil circulatoire à côté des autres éléments figurés du sang et de la lymphe. Quels sont parmi les cellules blanches du sang celles que l'on doit considérer comme des macrophages? Est-ce les leucocytes granuleux? Évidemment non, puisque les polynucléaires amphophiles, éosinophiles et à type de mastzellen sont destinés à devenir la proie des gigantophagocytes.

État normal. — C'est donc le groupe des mononucléaires qui fournit les macrophages.

Mais ces mononucléaires ne sont pas tous capables de remplir les fonctions gigantophagocytaires. En effet, nous avons admis que certains des mononucléaires du sang étaient appelés à devenir des polynucléaires amphophiles. Aussi parmi les composants du groupe « mononucléaire » figureront des cellules entre lesquelles existent non seulement des différences spécifiques, mais encore un véritable antagonisme. Quels sont donc les caractères permettant de discerner parmi les mononucléaires du sang et les formes larvaires des polynucléaires ordinaires et les formes jeunes des cellules destinées tôt ou tard à détruire les éléments précédents?

Il est impossible de donner une réponse complètement satisfaisante à cette question quand on envisage les mononucléaires du sang à l'état normal. Que sont, en effet, ceux de ces éléments dont les dimensions n'excèdent pas encore celles d'un polynucléaire, sinon des cellules jeunes, indifférenciées? Cependant les réactions tinctoriales du protoplasma de ces différents éléments, les dimensions de leur noyau, le volume et la colorabilité des nucléoles ne sont pas identiques chez tous les composants de ce groupe. C'est là un fait évident, mais nous savons combien sont variables tous ces caractères chez des cellules de même espèce évoluant dans le même milieu. Or les mononucléaires du sang dont les dimensions n'excèdent pas encore celles d'un polynucléaire sont, pour la plupart, des cellules jeunes, ne présentant pas de caractères spéciaux permettant de les différencier d'une manière précise.

Si nous envisageons la lymphe, les difficultés d'une telle

recherche ne feront qu'augmenter. L'évolution des mononucléaires y est encore moins annoncée et l'isomorphisme des formes cellulaires n'en est que plus accentué.

Admettons-nous donc qu'il est complètement impossible de discerner parmi les mononucléaires du sang et de la lymphe ceux qui sont des macrophages?

Telle n'est pas notre façon de voir. Nous voulons dire

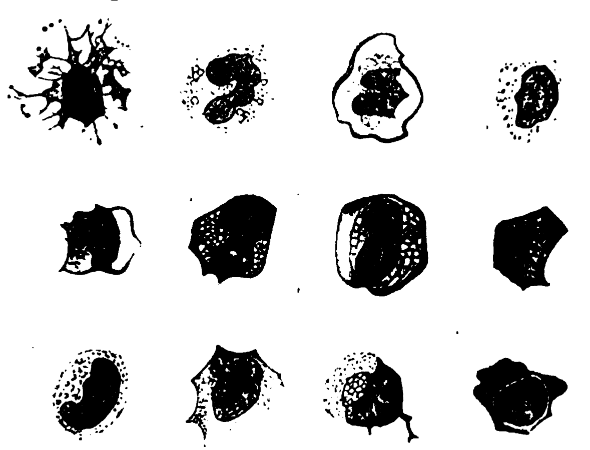


Fig. 15. — Divers types de mononucléaires du sang du lapin appartenant en réalité à une même famille, mais à des états évolutifs différents. Ce sont des hémomacrophages de Metchnikoff.

Les plus grands d'entre eux sont d'une taille supérieure à celle des mononucléaires qui peuvent se charger de granulations amphophiles. Dans certains de ces éléments se dessine un spongioplasma à réticulation très nette donnant un aspect vacuolaire au corps cellulaire. Ce spongioplasma apparaît quand s'efface une substance basophile homogène disparaissant du centre à la périphérie où elle peut former une bordure foncée. Le spongioplasma lui-même peut disparaître en se rétractant autour du noyau (*spr*).

Mais une partie des hémomacrophages disparaît normalement par fonte. En haut et à droite, un de ces éléments est en état de plasmolyse, en haut et à gauche, un autre macrophage a un noyau opacifié, tandis que son protoplasma s'effrite en petits grains.

Il existe une phagolyse *normale* et dans le sang et dans les tissus; ce fait est important au point de vue de l'immunité naturelle.

que, en deçà d'une certaine taille, les mononucléaires d'espèce différente ne sauraient être distingués les uns des autres. Il n'en est plus de même lorsqu'ils présenteront les caractères suivants : une taille supérieure à celle des polynucléaires ordinaires, un protoplasma *vacuolaire*, un noyau arrondi ou lobé, large et pâle, quelle que soit sa conformation. A cet aspect, nous reconnaîtrons un macrophage du milieu circulant (pl. II, fig. 1).

La réunion des attributs que nous venons de signaler semble avoir une valeur différentielle extrêmement importante, peut-être spécifique.

La preuve d'une telle assertion ne saurait être donnée par l'examen de la lymphe et du sang effectué à l'état normal[1]. Elle peut être fournie par l'expérimentation ou l'étude anatomo-clinique. Alors on verra les mononucléaires de taille supérieure à celle des polynucléaires, à protoplasma vacuolaire, à noyau arrondi ou lobé, mais large et pâle, englober soit des hématies, soit des polynucléaires et les détruire. Nous allons citer quelques faits à l'appui de cette assertion.

État pathologique. — Provoquons une péritonite chez le lapin par inoculation de bacille d'Eberth. 24 heures ou 48 heures après le début de l'expérience, nous trouverons dans la lymphe du canal thoracique de ces animaux des macrophages en activité fonctionnelle (pl. II, fig. 1).

Ce que démontre l'expérimentation, l'examen de la lymphe du canal thoracique de l'homme ayant succombé à une infection peut le prouver également.

Je citerai à ce propos un cas que j'ai observé en commun avec le Dr Delestre. Nous avons examiné la lymphe du canal thoracique d'un jeune enfant mort de septicémie dans le service du Dr Hutinel, à l'hôpital des Enfants-Assistés, et autopsié dans des conditions de recherches particulièrement favorables. Dans le milieu lymphatique pullulaient des macrophages incluant soit des débris d'hématies, soit des leucocytes polynucléaires à divers états de désintégration.

Parlons maintenant de l'apparition des macrophages en activité fonctionnelle dans le sang circulant.

J'ai pu constater ce phénomène en examinant le sang de la veine auriculaire du lapin pris en aval de minimes abcès du tissu cellulaire sous-cutané, obtenu par injection

1. Alors la fonction gigantophagocytaire n'a pas lieu de s'exercer dans le milieu sanguin et lymphatique. J'ajouterai même que, au cours de la plupart des processus généraux nécessitant la mise en activité fonctionnelle des macrophages, ceux-ci n'engloberont ni hématies, ni polynucléaires dans le milieu circulant. La fonction gigantophagocytaire ne s'exerce guère que dans les conditions où les éléments lymphatiques et sanguins sont au repos.

sous-cutanée de quelques gouttes de bouillon de culture de bacille d'Eberth.

Les résultats que je viens de signaler pourraient être interprétés de la façon suivante : ces macrophages trouvés dans la lymphe ne sont que des macrophages échappés des ganglions lymphatiques. Ceux dont nous avons signalé la migration dans le sang circulant sont des macrophages du tissu cellulaire entraînés dans le torrent circulatoire.

A cela je répondrai que l'étude des préparations de la lymphe et du sang permettait de constater toutes les formes intermédiaires entre les macrophages en activité et certains des mononucléaires ordinaires de la lymphe et du sang (fig. 16).

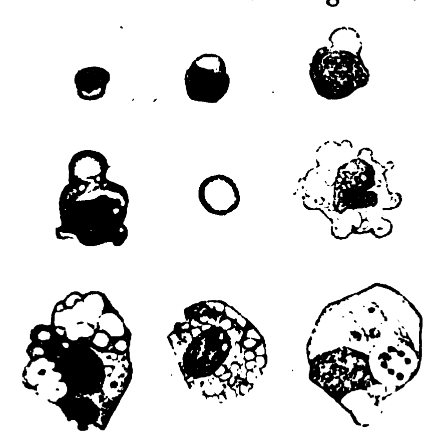


Fig. 16. — Macrophages de la lymphe du canal thoracique d'un enfant de 15 jours mort de septicémie. Tous les intermédiaires existent entre des lymphocytes de cette lymphe et de grands macrophages tels que ceux qui sont dessinés à la partie inférieure de la figure. Celui de gauche inclut un débris nucléaire, celui de droite un polynucléaire à noyau fragmenté.

D'autre part, ces cellules donnent naissance par bourgeonnement et fragmentation de leur protoplasma à des globulins de Donné énormes (hématoblastes de Hayem de taille géante).

Ces faits sont connexes comme, je le dirai plus tard, et à la formation des plaquettes de fibrine de Ranvier ou hématoblastes de Hayem et à la théorie de cet auteur sur l'origine des globules rouges.

Les mononucléaires qui remplissaient la fonction gigantophagocytaire étaient, je le répète, ceux *dont la taille devenait supérieure à celle des polynucléaires, dont le protoplasma était fortement vacuolisé, dont le noyau était large et pâle.*

Migration des mononucléaires hors des vaisseaux sanguins. — Disons plus encore. On peut se rendre compte du passage hors des vaisseaux sanguins, de mononucléaires du sang allant, à travers la paroi vasculaire, vers les interstices du tissu conjonctif où ils prennent le type de macrophages et en exercent les fonctions.

Dans quelles conditions doit-on se placer pour assister à de tels processus? Il suffit d'examiner l'épiploon du lapin atteint de péritonite eberthienne (2e jour). Après étalement de fragments de la membrane séreuse (fixation par iodochlorure de mercure iodé, coloration par le bleu polychrome), on constate les faits suivants. Des capillaires veineux sont dilatés, remplis de leucocytes et de globules rouges. Les leucocytes sont essentiellement des polynucléaires amphophiles et des mononucléaires ordinaires, apportés par les artères. Ces éléments stagnant d'abord dans les capillaires veineux dilatés passent ensuite à travers les parois de ces vaisseaux (diapédèse de Cohnheim). Ils se répandent dans les insterstices du tissu conjonctif, et là on suit la transformation de ces mononucléaires ordinaires du sang en macrophages (pl. II, fig. 1', 2').

C'est là un processus dont M. Metchnikoff a depuis longtemps admis l'existence, que divers auteurs reconnaissent (Querton par exemple) et que mes procédés de recherche m'ont permis de suivre avec précision. Je lui reconnais une importance considérable, car il contribue à assigner aux macrophages la place qui leur revient dans la classification cellulaire, à les considérer en un mot comme des cellules conjonctives.

En effet, les mononucléaires du sang qui s'échappent hors des vaisseaux et deviennent des macrophages ne sauraient être différenciés des macrophages provenant soit des cellules conjonctives primordialement mobiles, soit des cellules conjonctives primitivement fixes et secondairement mobilisées.

Je dirai plus (et en cela je confirmerai de nouveau les conceptions de M. Metchnikoff), ces mononucléaires issus des vaisseaux sanguins peuvent changer d'aspect, se modeler à la façon des cellules conjonctives primordialement mobiles qui prennent la conformation de cellules conjonctives de type défini : soit endothélial, soit fibroblastique, soit vasoformateur, etc. (fig. 17).

Identité d'origine des mononucléaires ordinaires et des cellules conjonctives. — De tels faits ne sauraient nous

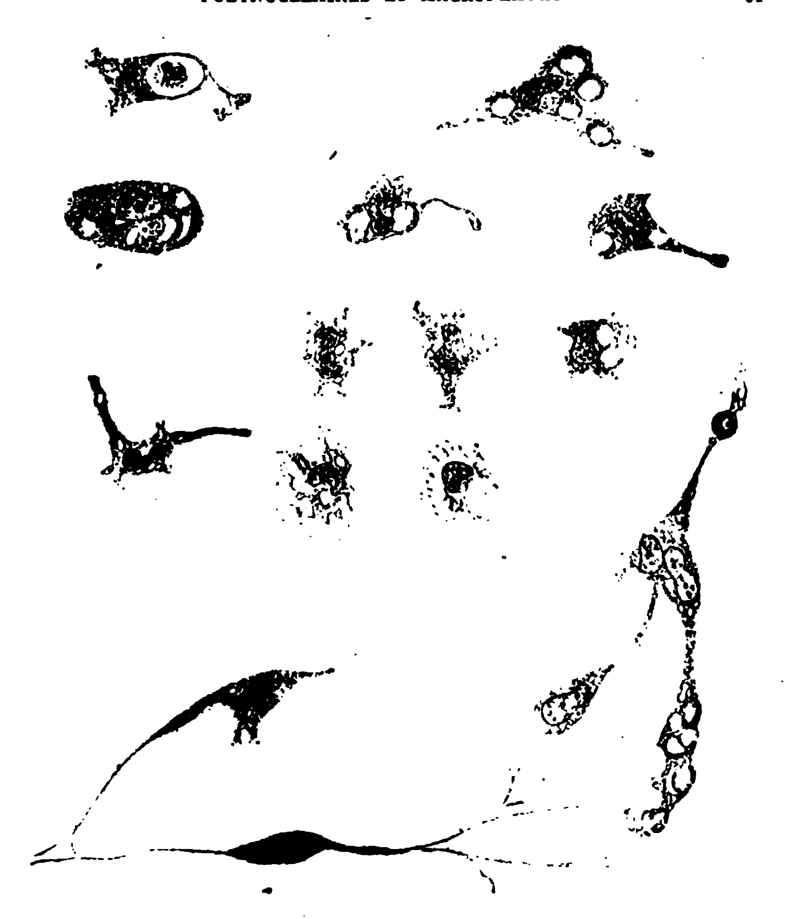


Fig. 17. — Cellules avoisinant des vaisseaux dans l'épiploon d'un lapin de 1 mois. Quelques-uns de ces éléments sont identiques aux mononucléaires ordinaires du sang. Quelques-uns d'entre eux sont en plasmolyse dans le tissu interstitiel de même façon que dans le sang.

D'autres cellules de même type s'allongent et s'anastomosent avec des fibroblastes (voir en bas et à gauche). Certaines semblent fusionner en plasmodium (voir en bas et à droite).

Quelques-uns de ces éléments sont chargés de globules rouges. Il est des auteurs qui en feraient des cellules sanguiformatives, d'autres auteurs leur attribueraient un rôle hématolytique. Il est certain que, au cours des états infectieux, ces éléments peuvent se charger de polynucléaires et les détruire. Voir en haut et à gauche où l'on a représenté deux cellules de même type en activité dans l'épiploon enflammé et renfermant l'une un polynucléaire et l'autre un polynucléaire déjà altéré et des hématies encore intactes.

L'interprétation de ces faits concorde avec les conceptions de Metchnikoff sur le même sujet. Elle est extrêmement voisine des théories émises par Renaut au sujet de l'évolution et des transformations des globules blancs (Précis d'histologie de Renaut).

Les travaux extrêmement importants de ces savants et d'autres auteurs seront analysés avec plus de détails dans le mémoire de M. Lacapère.

étonner si nous nous rappelons de quelle façon nous avons été amenés à interpréter l'origine des mononucléaires de la lymphe et du sang destinés à devenir des macrophages. En effet, le berceau de ces éléments figurés est le tissu lymphoïde. Or, nous y avons vu (Retterer) des cellules libres destinées à migrer dans l'appareil circulatoire, provenir du plasmodium conjonctif de ce tissu. De ces cellules libres, les unes sont des cellules conjonctives mobilisées dès la période fœtale et formant une partie du groupe des mononucléaires ordinaires, les autres sont des cellules conjonctives secondairement mobilisées et mises en circulation avant de muer en les grands macrophages des ganglions.

Nous admettrons que ces mononucléaires ordinaires de la lymphe et du sang qui sont de souche conjonctive sont destinés à devenir des macrophages et nous leur reconnaîtrons l'aptitude à remplir d'autres rôles, à devenir dans certaines circonstances des cellules endothéliales, des fibroblastes, des cellules vaso-formatives.

II' CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LE GROUPE DES MACROPHAGES

Les macrophages sont des cellules conjonctives.

En effet, qu'ils dérivent de cellules primitivement mobiles ou de cellules fixes mobilisées, leurs éléments d'origine sont des cellules conjonctives.

Rappelons, à titre d'exemple, les faits que nous avons constatés et dans l'épiploon, et dans les ganglions, et dans l'appareil circulatoire.

Dans l'épiploon, nous avons vu des cellules primordialement mobiles devenir des macrophages. Ce sont des cellules conjonctives qui se comportent comme des macrophages, de même qu'elles peuvent se modeler suivant le type des cellules connectives, des cellules vaso-formatives, des cellules adipeuses, et s'incorporer aux plasmodiums représentés par les endothéliums, par les réseaux de cellules fixes, et de cellules vaso-formatives, par les amas de vésicules adipeuses.

Inversement nous avons vu les plasmodiums conjonctifs

indifférenciés ou différenciés donner naissance aux macrophages.

Ainsi se comportent les masses plasmodiales des taches laiteuses dont nous avons décrit la gemmation. Ainsi procède le plasmodium endothélial de recouvrement par mobilisation de ses cellules fixes.

Les gigantophagocytes ayant cette origine sont des cellules conjonctives secondairement mobilisées.

Dans les ganglions. — C'est la transformation de mononucléaires ordinaires du tissu lymphoïde en macrophages. Or ces mononucléaires sont des cellules du réticulum primordialement mobilisées. Destinées à devenir tôt ou tard des macrophages, elles se sont hâtivement différenciées dans le territoire d'origine au lieu de passer dans l'appareil circulatoire à titre de mononucléaires ordinaires.

D'autre part, des macrophages se produisent incessamment, en raison de la desquamation de cellules endothéliales du réticulum conjonctif ou de la fragmentation de masses plasmodiales plus ou moins bien différenciées. Les gigantophagocytes, ayant cette origine, sont des cellules conjonctives secondairement mobilisées.

Dans l'appareil circulatoire, nous pouvons voir des mononucléaires muer en macrophages. C'est là un fait qui ne nous surprendra pas outre mesure, malgré sa rareté, puisque nous savons que ces éléments, issus du territoire lymphoïde, sont, en partie au moins, des cellules conjonctives primordialement mobilisées et aptes à devenir des gigantophagocytes. A vrai dire, le rôle de l'appareil circulatoire consiste à les disséminer dans l'organisme, où elles s'arrêteront dans certaines occasions pour achever leur évolution et remplir le rôle le mieux adapté aux circonstances.

Nous avons montré ces cellules arrêtées dans les capillaires veineux de l'épiploon enflammé, puis migrant dans le tissu interstiel où elles se transforment en macrophages et au besoin en cellules fixes.

Mais nous n'ignorons pas que l'appareil circulatoire peut lui-même fournir des macrophages par mobilisation de cellules fixes. Il suffit pour cela que les cellules endothéliales

vasculaires desquament et acquièrent le pouvoir phagocytaire[1]. Les gigantophagocytes ayant cette origine sont des cellules conjonctives secondairement mobilisées.

1. Assigner aux macrophages le rang qui leur échoit dans la classification cellulaire, c'est les incorporer au *groupe cellulaire* conjonctif, groupe autonome et composite formé d'éléments de même espèce soumis aux flexions morphologiques les plus variées.

Ces flexions morphologiques sont commandées par des adaptations fonctionnelles différentes. Ainsi il est des cellules conjonctives qui constituent l'appareil de soutènement des organes hématopoiétiques. Il en est d'autres qui contribuent à former le tissu cellulaire proprement dit et les vaisseaux qui sont les voies de communication associant entre eux les districts hematopoiétiques et les reliant aux autres territoires organiques. Il est enfin des éléments du même groupe qui accomplissent avec une activité particulière une fonction dévolue au reste à tous leurs congénères : la fonction gigantophagocytaire. Ce sont les antagonistes naturels d'autres cellules du système hématopoiétique, les cellules hémoglobinifères et leucocytaires. Mais en parlant de ces éléments figurés pour les opposer les uns aux autres, ne sommes-nous pas amenés à ébaucher une systématisation particulière du plan de structure du système hématopoiétique?

Nous laisserons de côté la division de ce complexus organique en circonscriptions isolées. Nous ne nous occuperons pas davantage des deux grandes variétés de tissu qui entrent dans sa constitution, les tissus lymphoïde et myéloïde.

Nous allons nous contenter d'envisager les principales variétés cellulaires composant le système conjonctivo-vasculaire et hématopoiétique en les assortissant en familles distinctes réparties en trois groupes principaux : le *groupe cellulaire conjonctif*; le *groupe cellulaire hémoglobinifère*. le *groupe cellulaire leucocytaire*.

Le *groupe cellulaire conjonctif* est formé par les cellules conjonctives y compris les macrophages.

Le *groupe cellulaire hémoglobinifère* est constitué par les cellules dont le protoplasma est apte à élaborer de l'hémoglobine à l'état diffus. Ce sont les hématies nucléées et leurs dérivés les globules rouges sans noyau. (Je laisse de côté, je le répète, celles des cellules conjonctives qui, pour certains auteurs seront sangui-formatives.)

Le *groupe cellulaire leucocytaire* comprend toutes les cellules blanches dont le protoplasma est doué de la propriété d'élaborer les granulations de nature spéciale (granulations β et ε, α et γ d'Ehrlich). (Les cellules blanches conjonctives semblent incapables, d'après les connaissances actuelles, de sécréter ces granulations.)

Ce dernier groupe inclut trois familles leucocytaires qui se distinguent les unes des autres suivant la nature des granulations élaborées par leurs ressortissants.

C'est : *a*) La *famille des leucocytes à granulations amphophiles* (β) ou *neutrophiles* (ε) (Ehrlich).

b) La *famille des leucocytes à granulations éosinophiles* (α) (Ehrlich).

c) La *famille des leucocytes à granulations basophiles* (γ) ou mastzellen (Ehrlich).

Or, pour systématiser l'ordonnance de ces agrégats cellulaires, nous devons opposer le *groupe cellulaire conjonctif* à tous les autres.

Rappelons, en effet, le rôle de ses éléments constituant : les cellules conjonctives. Elles forment l'appareil de soutènement abritant les cellules mères des hématies et des leucocytes granuleux pendant leur développement. Elles

tapissent les parois des vaisseaux où circulent des globules rouges et des leucocytes arrivés à une phase avancée de leur évolution. Finalement elles détruisent ceux de ces éléments figurés qui sont usés par l'âge ou altérés au cours de divers processus morbides.

En effet, ce n'est pas seulement aux hématies et aux polynucléaires granuleux que s'attaquent les macrophages, c'est aussi aux cellules éosinophiles et aux mastzellen, comme nous avons pu nous en assurer à mainte reprise.

En un mot, la cellule conjonctive est chargée de tisser le complexus histologique où les hématies et les leucocytes de divers types naissent, circulent et meurent après avoir acquis une conformation définitive et vécu d'une vie éphémère. Quant à l'élément conjonctif, tantôt fixé, tantôt mobile, il est destiné à parcourir une série de transformations reversibles dont le cycle est peut-être illimité, si nous admettons avec Grawitz que les cellules fixes les plus atrophiées sont des cellules dormantes que les irritations les plus diverses peuvent tirer de leur léthargie.

EXPLICATION DES PLANCHES I ET II

PLANCHE I

Les figures 1, 2, 3, 4 représentent des coupes de moelle osseuse rouge du lapin.

Les figures 8 et 5 concernent des coupes de ganglion du même animal.

La différence de structure des tissus myéloïde et lymphoïde est visible à première vue.

Ici le caractère le plus frappant du tissu myéloïde consiste dans la présence de mononucléaires et de polynucléaires dérivés renfermant des granulations spécifiques amphophiles ou éosinophiles (fig. 1, 2, 3, 4).

Inversement les mononucléaires du tissu lymphoïde sont dépourvus de ces granulations (fig. 8 et 5).

Fig. 1. — Coupe de moelle osseuse de lapin de 3 mois en puissance de septicémie éberthienne depuis 48 heures. (Immers. Zeiss 1/12, ocul. 3.) (Gillet).

Ici les myélocytes dépourvus de granulations sont nombreux. Il en est de toutes tailles. Les plus petits ont les dimensions de lymphocytes. Mais ces lymphocytes ont des caractères spéciaux, leur noyau est clair, leur protoplasma est basophile homogène. Ce sont, en un mot, de petits myélocytes basophiles. Ceux-ci grandissent et se chargent à un moment donné de granulations spécifiques amphophiles. Alors le myélocyte basophile devient un myélocyte amphophile.

Vesic. ad. *Cavité d'une vésicule adipeuse.*

Ly. Élément comparable à première vue à ces lymphocytes de la série lymphogène qui se transforment en plasmazellen, car son protoplasma est basophile et son noyau est opaque. En réalité, il s'agit ici d'hématies nucléées dont le protoplasma n'est pas encore hémoglobinifère.

Emb. my. Myélocyte basophile embryonnaire de la taille d'un lymphocyte. Remarquer son noyau clair faiblement ponctué de chromatine.

P.my.b. Petit myélocyte basophile.

My.b.a. Myélocyte basophile où commencent à apparaître quelques granulations amphophiles.

H.n. Hématie nucléée.

Tous les dessins des planches I et II représentent des préparations obtenues par fixation au bichlorure de mercure iodochloruré iodé et coloration par éosine, orange, bleu de toluidine ou bleu polychrome de Unna.

Fig. 2. — Une portion de la moelle osseuse rouge d'un lapin âgé de 2 ans (Immers. Zeiss. 1/18. Ocul. 2.) (Gillet).

n. Noyau cellule conjonctive.
Myb. Myélocyte basophile de taille moyenne.
Myb'. Myélocyte basophile dont une moitié prend une coloration violacée avant de se charger d'emblée de granulations amphophiles.
Myb''. Myélocyte basophile de taille très considérable commençant à former des granulations amphophiles à sa partie inférieure. Au-dessous de cet élément est une hématie nucléée (normoblaste).
My. k. Myélocyte amphophile en karyokinèse. Les granulations sont mal représentées. Au-dessous de cet élément est un polynucléaire éosinophile à noyau encore incomplètement découpé.
Ma. Macrophage. Il est reconnaissable à son noyau pâle et rose ponctué de 2 grains de chromatine et surtout à ses enclaves. Celles-ci sont représentées par des blocs jaunâtres qui sont du pigment ocre, par un corps arrondi très foncé, débris nucléaire, par une hématie en état de fonte située au-dessous du débris nucléaire.

Fig. 3. — Segment de moelle osseuse rouge de lapin de 3 mois (Gillet).

Méga. Mégacaryocyte.
R. Réticulum conjonctif. Il a été dessiné en gris, il est en réalité sur nos préparations soit incolore, soit rose.
La lithographie a incomplètement rendu un fait important qui est la soudure de ce réticulum au périplasme du mégacaryocyte et la continuité de ce réticulum protoplasmique : 1° avec le protoplasma réticulé des vésicules adipeuses; 2° avec le protoplasma réticulé de grandes cellules conjonctives à noyau pâle jetées entre les vésicules.
My.b., *My.b'.*, *My.b''.*, *My.b'''.* } *Myélocytes basophiles* de taille différente.
My.b. a. Myélocyte basophile se chargeant de granulations amphophiles dans sa moitié inférieure.
1, 2, 3, 4, 5. Transformation du myélocyte granuleux amphophile en polynucléaire granuleux amphophile.
Hn. or. Hématie nucléée orangeophile.
Hn. p. Hématie nucléée polychromatophile.
H. p. Hématie sans noyau polychromatophile.
Mo. b. Mononucléaire basophile. Élément différent des myélocytes basophiles en raison de l'opacité de son noyau.

Fig. 4. — Une portion de moelle osseuse rouge d'un lapin de 3 mois où sont réunis plusieurs éléments éosinophiles (Gillet).

L'un d'eux *my. e. k*. est un myélocyte éosinophile en karyokinèse. (L'exécution de la figure mitatique était très difficile et laisse considérablement à désirer.)
Dans ce dessin, on peut suivre les formes de passage intermédiaires au myélocyte éosinophile commençant à incurver son noyau et au polynucléaire éosinophile *p.e.* à noyau complètement découpé sur ses bords *p*.
1, 2, 3, 4. Évolution du myélocyte éosinophile vers l'état de polynucléaire
My.b. Myélocyte basophile.
My.a. Myélocyte granuleux amphophile découpant son noyau.
P.a. Forme intermédiaire au myélocyte granuleux amphophile et au polynucléaire amphophile.

Fig. 5. — Segment de ganglion mésentérique de lapin adulte à un faible grossissement (Karmanski).

Ca. Capsule.
Sept. Septum issu de la cloison.
Foll. cl. Portion d'un follicule clos. Reconnaissable à l'accumulation des mononucléaires du tissu lymphoïde.

Ly. Lymphocytes.
Gd. mono. Grands mononucléaires.
Fc. Fibres conjonctives issues du septum intraganglionnaire se continuant avec le réticulum du follicule. (*La lettre a été oubliée*). Tiret situé au-dessus de *gd. mono.* Le sinus périfolliculaire est compris entre la limite folliculaire et la capsule. Ce sinus périfolliculaire est lui-même subdivisé en sinus lymphatiques secondaires par un réseau de fibres conjonctives tapissées par des cellules endothéliales (Ranvier) dont on aperçoit les noyaux pâles.
s.s's''. Sinus lymphatiques secondaires du grand sinus périfolliculaire.
C. ret. Cellule du réticulum desquamée. A ce grossissement, il est difficile de sérier les principales variétés cellulaires.

Fig. 6. — Ganglion mésentérique du lapin au cours d'une péritonite éberthienne et en réaction inflammatoire. Ici les oppositions existant entre les diverses affinités tinctoriales sont très marquées. Le territoire dessiné est (Zeiss 1/12, oc. 3) à la limite d'un cordon folliculaire et d'un sinus adjacent (Gillet).

Tr. co. Travée conjonctive.
Mo. b. Mononucléaires basophiles du tissu lymphoïde ou cellules germinatives de Flemming ou polyeidocytes de Darier ou lymphogonies de Benda. Dans certains cas pathologiques (infection), ces éléments peuvent acquérir la conformation de myélocytes basophiles par effacement partiel de la charpente chromatinienne. Ceux-ci, dans des circonstances fort rares en ce *qui concerne le ganglion*, deviennent des myélocytes à granulations amphophiles.
Mo. o. Mononucléaire ordinaire à protoplasma légèrement basophile. Un tel élément peut-il devenir un macrophage, est-il capable de se transformer en polynucléaire ordinaire? Il est impossible de trancher cette question à la simple inspection de cette cellule qui n'est pas encore suffisamment différenciée. Nous en dirons autant du lymphocyte *ly* et de son voisin de gauche.
Pla. Mononucléaire à type de plasmazelle.
C. gl. Cellule mère de globulins.
Hem. Hématoblastes de Hayem ou globulins de Donné détachés du corps de la cellule mère.
Tg. k. Tingible-korper libre (fragment de noyau en chromatolyse).
Les cellules dont nous venons de signaler la présence : mononucléaires basophiles, mononucléaires ordinaires, lymphocytes, plasmazelles, sont des éléments primordialement libres du tissu lymphoïde. Certains des mononucléaires ordinaires semblables à *mo*, par exemple, peuvent se différencier en tant que macrophages. Les cellules que nous allons présenter maintenant sont des cellules que l'on peut d'emblée catégoriser en tant que macrophages. Ce sont aussi des cellules conjonctives. Elles sont reconnaissables à l'affinité marquée de leur protoplasma pour l'éosine *Cr. Cr'. Cr''* (cellules sanguiformatives de Retterer).
Elles ont en même temps une certaine affinité pour les colorants bleus basiques. C'est pourquoi leur teinte est rouge violacé.
Elles ne sauraient être différenciées morphologiquement des cellules conjonctives ou macrophages de la figure 6, pl. II. Au point de vue fonctionnel, elles se comportent de même façon.
cr. Cellule conjonctive de très grande taille à corps vacuolisé détachée du stroma conjonctif.
cr' Cellule conjonctive mobilisée, macrophage encore dépourvu d'enclaves. Cet élément est de même espèce que *cr* et *cr''* et que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9.
cr'' Élément de même espèce que le précédent Autour du noyau apparaissent des taches orangées rouges. Elles ont toutes les réactions de l'hémoglobine. Elles sont identiques à ce point de vue aux cellules décrites par M. Metchnikoff dans la rate du cobaye.
Certains auteurs verraient dans ces cellules sangui-formatives (Retterer) formant des globules rouges, tandis que d'autres observateurs y reconnaîtraient des macrophages détruisant des globules rouges.
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9.
Cellules de même ordre que *cr*, *cr'*, *cr''*.
1. Petit macrophage incluant 1 globule rouge.
2. Cellule identique à 1 à la différence de taille près.
3. *Idem.* Mais cette cellule n'a pas encore un protoplasma acidophile.

(Comparer au macrophage 7 de la figure 6', pl. II). Leur corps est simplement basophile et les travées spongioplasmiques en sont voilées.

4. Macrophage ouvert à droite à la façon d'une bourse et qui semble verser des hématies au lieu de les détruire. Ainsi en est-il pour 9.

Or, les éléments 5 et 10 sont des cellules de même type que 4.

4 et 10 sont bourrés d'hématies, 10 en particulier.

Les hématies incluses dans ces cellules ne sont pas altérées.

A comparer 10, 5, 9 et 4 ne semble-t-il pas que ce soient là des cellules sangui-formatives et non des macrophages. Je répète que je ne tranche pas la question. Admettons-nous que de telles cellules puissent former des hématies au lieu de les détruire, elles n'en sont pas moins des macrophages. En effet, dans de tels éléments se détruisent incontestablement des polynucléaires. De plus certains d'entre eux renferment à côté de globules rouges intacts des globules rouges en désintégration granuleuse.

6. Travée du stroma conjonctif sur lequel sont plaqués 2 noyaux.

7. Un lymphocyte du tissu lymphoïde déjà reconnaissable en tant que cellule conjonctive embryonnaire à son protoplasma violet rose.

8. Macrophage comparable à certains mégaryocytes de la moelle osseuse quant à sa taille, les réactions tinctoriales de son protoplasma, la configuration de son noyau.

PLANCHE II

Fig. 4, située au-dessous de la figure 3. La lettre a été oubliée. — Deux macrophages de la rate en réaction inflammatoire. (Oc. 4. Immers. Zeiss. 1/18). 1. *Macrophage géant*. 2. *Grand macrophage* (Gillet).

1. *N*. Noyau.

Po. Polynucléaire en plasmolyse et karyolyse métachromatiques.

Le protoplasma du leucocyte est violacé. Cette couleur est due au mélange de la teinte rouge vif que prend le protoplasma altéré sous l'influence de l'éosine et de la teinte bleue de la chromatine nucléaire en dissolution. Le noyau du polynucléaire est en partie fondu. Les reliquats en sont représentés par 6 grains irrégulièrement arrondis et bleu foncé.

h. hématies peu altérées en apparence. Cependant dans la préparation, ces éléments avaient perdu leur translucidité.

v. Vacuole renfermant un corps rose ponctué de 2 grains bleus minuscules. Le corps rose est un débris de protoplasma de polynucléaire ordinaire les grains bleus sont de minimes fragments nucléaires.

Gr. bl. Grains bleus libres qui sont des débris arrondis de fragments de noyaux de polynucléaires. Ces grains bleus vont ensuite au vert. *Gr. v*. (Il est des macrophages dont le corps peut être littéralement bourré de ces grains verts).

or. Fonds orangé rouge, dû au mélange des produits de dissolution des hématies et des polynucléaires.

En de tels points le fer semble être à l'état diffus à en juger par les résultats fournis par la recherche du fer suivant les procédés classiques (Voir *Arch. de méd. expérimentale*, n°).

2. *N. N.* noyaux. Le macrophage renferme 2 noyaux propres.

Po_1, Po_2, Po_3, Po_4, Po_5. Polynucléaires à diverses phases de la plasmolyse et de la karyolyse.

Fig. 1. — Par mégarde, la lettre a été placée trop bas dans la planche. Elle est entre les éléments 1 et 2 de la figure sous-jacente. 1, 2, 3, 4, 5, 6. Mononucléaires du sang du lapin examiné au 8e jour de la vaccine jennérienne. (H et Pa appartiennent à la figure 1'). — (Sang desséché fixé par iodochlorure de mercure iodé coloré au bleu polychrome) (Gillet).

1. *Lymphocyte*. On ne saurait à première vue catégoriser cet élément en tant que macrophage.

2 et 3. Mononucléaires (de la taille des polynucléaires moyens mononucléaires) appelés types de transition en raison de leur configuration de leur noyau incurvé et découpé sur les bords.

Ces cellules sont-elles des macrophages à noyau incurvé ou des formes de transition du mononucléaire ou polynucléaire ordinaire?

On doit à première vue incliner vers la première hypothèse, car le noyau de ces mononucléaires était plus large et moins fortement teinté que celui des polynucléaires de la même préparation dont le noyau non découpé était simplement incurvé.

4. Grand mononucléaire à variété de macrophage. Taille supérieure à celle du polynucléaire. Noyau large relativement pâle. Spongioplasma irrégulièrement vacuolaire.

5. Grand mononucléaire. Variété de macrophage. Dans une vacuole un petit grain bleu foncé est un débris nucléaire. A sa gauche est un corpuscule plus volumineux. Celui-ci est un débris d'hématie coloré en bleu vert par le bleu polychrome.

6. *Grand mononucléaire.* variété de macrophage. Le spongioplasma se retracte au noyau en formant une sorte de filet à contours irréguliers.

La portion périphérique de la cellule est formée par l'hyoplasma échancré sur ses bords ou renflé en forme de protubérances claires.

FIG. 2. — La lettre a été oubliée dans la planche. C'est la figure formée par les éléments 1, 2, 3, 4 situés au-dessous de la figure 1. — 1, 2, 3, 4. Mononuclaires de la lymphe du canal thoracique d'un lapin adulte tué 2 jours après le début d'une péritonite éberthienne. (Lymphe étalée desséchée, fixée par iodo-chlorure de mercure iodé colorée par éosine orange, bleu, polychrome). Ce sont des macrophages. (Noyaux très pâles spongioplasma à mailles élargies (Karmanski).

3. renferme dans une vacuole de petits grains bleu verdâtre et rouges. Les grains bleus verts sont les débris du noyau d'un polynucléaire, les grains rouges sont le reliquat de ses granulatians amphophiles.

4. Inclut dans une vacuole des grains verts. Débris de noyau d'un polynunucléaire. (Comparer à 6 et 8, fig. 2' et à 1, fig. 3' et à *me. mag. mag.'* de la fig. 3).

FIG. 3. — Épiploon de lapin de 3 mois tué 48 heures après le début d'une péritonite d'origine éberthienne (étalement, fixation à l'état frais par la solution de bichlorure de mercure iodo-chlorurée iodée préparée à froid et formolée, coloration habituelle). Immers. 1 1/2. Zeiss. ocul. 1.

La réaction inflammatoire est très faible (Karmanski).

Ce. Capillaire sanguin.

Ce. Noyau de cellule endothéliale.

Mae. Macrophage extrêmement étalé et aplati.

On distingue le noyau pâle de la cellule et une partie de son protoplasma spongieux. Cette cellule est à peu près sur le même plan que les cellules endothéliales et s'en différencie à peine.

Ma. Macrophage à noyau incurvé. Dans une vacuole du protoplasma un grain vert débris de noyau est à côté de grains rouges qui sont les granulations amphophiles d'un polynucléaire presque complètement digéré.

Mag. Macrophage de grande taille à noyau incurvé et lobé.

Mag'. Macrophage de grande taille à noyau arrondi. Il renferme des grains verts et rouges (débris de polynucléaire). (Remarquer l'identité de conformation de *Ma*, *Mag*, *Mag'* et des éléments de la figure 2.)

Pa. Polynucléaires ordinaires arrivés par diapédèse dans les espaces intervasculaires de l'épiploon et renfermant les granulations amphophiles en pseudo-éosinophiles.

P. Polynucléaire ordinaire dont les granulations ont fondu.

Pla. Plasmazellen. Le corps de ces éléments ne renferme pas des granulations comme on pourrait se l'imaginer à la vue du dessin. Il est formé d'un spongioplasma basophile grossièrement façonné et comme fragmenté.

Pla'. Groupe de plasmazellen en transformation.

La substance basophile disparait, le corps se teinte de violet rose pâle, et commence même à se vacuoliser. A cet état, ces cellules ne sauraient être différenciées de cellules conjonctives jeunes indépendantes telles que 1 et 2 de la figure 6.

A gauche et au-dessus de *Pla'* est un élément extrêmement petit. C'est là la taille la plus petite que puisse présenter une plasmazelle. Le protoplasma en est du reste presque imperceptible.

Myb. Myélocyte basophile. Bien que la réaction inflammatoire fût peu marquée, il existait dans cet épiploon des amas de myélocytes basophiles.

Ces éléments étaient beaucoup plus abondants que ne permettrait de le supposer cette figure (Un de ces îlots à myélocytes basophiles a été représenté dans l'article *Moelle osseuse* de l'Anatomie pathologique de Cornil et Ranvier, t. II, fig.).

Ils ont un protoplasma basophile.

A ce point de vue ils se ressemblent aux plasmazellen. Mais ils en diffèrent : 1° en raison de l'homogénéité de leur protoplasma ; 2° en raison de la conformation de leur noyau *grand et clair ;* 3° en raison de ce fait qu'ils se transforment non pas en cellules comparables aux cellules conjonctives jeunes, mais en myélocytes à granulations amphophiles. D'autre part, ces cellules sont différentes des mastzellen qui, du reste, sont tout autrement conformées chez le lapin.

Myba. Myélocyte basophile se chargeant de granulations amphophiles en pseudo-éosinophiles.

Mya. Myélocyte à granulations amphophiles ou pseudo-éosinophiles.

Mya'. Polynucléaire à granulations amphophiles à noyau simplement bilobé se formant par évolution d'un myélocyte à granulations amphophiles.

Fig. 1'. — Macrophages de toutes tailles de l'épiploon du lapin atteint de péritonite éberthienne (étalement, fixation à l'état frais par solution de bichlorure de mercure iodo-chlorurée iodée faite à froid et formolée. Éosine, orange, toluidin-blau). Immers. 1/12 Zeiss. ocul. 1 (Gillet).

1, 1', 1'', 2, 2', 2'', 2''', sont des mononucléaires comparables aux mononucléaires du sang, 1, 2. 3 de la figure 1 à cette différence près que leur taille est plus petite. En effet, ces éléments ont été fixés à l'*état frais* dans l'épaisseur de la membrane et non à l'état libre après étalement et dessiccation sur lame. Ils se sont forcément rétractés sous l'influence du fixateur. Les mêmes considérations s'appliquent à *H* et *Pa* qui sont une hématie et un polynucléaire amphophile de la même préparation.

4. Mononucléaire identique au mononucléaire 4 de la figure 1, à cette différence près que son noyau est incurvé.

Ces éléments sont des macrophages.

Fig. 2', 5, 6, 7, 8. — Macrophages identiques aux précédents dans lesquels sont présents des débris leucocytaires. 7 inclut une hématie (Gillet).

Fig. 3'. — 1. Macrophage du même épiploon étalé à la façon des cellules endothéliales et de taille considérable.

Au-dessus de son noyau apparaissent des noyaux de polynucléaire fragmentés dans divers sens. Le corps de ce macrophage est creusé d'autres vacuoles ou l'on suit les transformations des débris nucléaires de grains bleus en grains verts et la fonte des granulations amphophiles.

2. Il contient 2 petites vacuoles. Macrophage en division indirecte multipolaire.

Vacuole renfermant un grain central.

Il ne s'agit là ni de sphère attractive ni de centrosome, mais de vacuoles incluant des débris nucléaires.

Fig. 5. — 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9. Macrophages d'un épiploon de lapin adulte ayant subi une inoculation intra-péritonéale de vaccin jennérien et examiné le 2e jour (étalement. Fixation par solution de bichlorure de mer-

cure iodo-chlorurée iodée[1] faite à chaud et formolée). Coloration par éosine orange. Toluidin blau (Gillet).

1. 2, 3, 4. Cellules identiques aux cellules conjonctives jeunes primordialement mobiles et qui sont, d'autre part, des macrophages.

Elles se transforment en éléments indépendants conformés comme des cellules conjonctives de type défini. Ainsi peut-on trouver toutes les formes de passage entre certaines de ces cellules qui présentent une effilure latérale (4) et des cellules à prolongements multiples ramifiés (7).

Mais, d'autre part, ces éléments, au lieu de rester indépendants, peuvent être soudées à des cellules fixées. Ainsi en 9 apparaît une cellule de même type que la cellule 8 qui est indépendante. Mais la cellule est anastomosée avec une cellule endothéliale.

Les cellules 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sont des cellules conjonctives, mais ce sont aussi des macrophages, qu'elles soient libres ou fixées.

Remarquer 2 polynucléaires inclus en 5 ayant un noyau encore nettement reconnaissable.

En 6 *Po*. Un polynucléaire ordinaire reconnaissable à son corps rose. Le noyau est devenu une boule opaque par rétraction et fusion de ses lobes. *Po'*. Corps d'un polynucléaire; le noyau a complètement disparu. Ne pas confondre ce globe arrondi avec les trois hématies incluses dans le macrophage. Celles-ci ont une coloration orangée, car elles se sont teintes surtout par l'*orange G*, le protoplasma du polynucléaire est rouge vif, car il est essentiellement coloré par l'*éosine*.

7. Cellule libre mais identique, morphologiquement, à une cellule fixe, incluant un polynucléaire en plasmolyse et en karyolyse.

8. Ce macrophage renferme, dans un renflement de son expansion latérale droite, un polynucléaire dont les trois lobes nucléaires s'effacent. Près de son noyau est situé un autre polynucléaire dont le noyau est devenu presque imperceptible.

9. Le macrophage fixé 9 renferme trois polynucléaires amphophiles à divers états de fonte.

10 et 11. Deux cellules conjoncfives, primordialement libres à la fin de la division directe.

Elles sont réunies par un pont protoplasmique.

Une cellule conjonctive peut former une colonie cellulaire par le mécanisme suivant :

Elle se divise. Chacune des deux cellules filles reste conjointe à l'autre par un pont protoplasmique. Que les deux cellules ainsi formées se divisent à leur tour et une colonie cellulaire se sera formée, dont les composants seront placés en série linéaire.

La tige protoplasmique d'union peut devenir très grêle.

Fig. 6. — End. Cellule endothéliale de l'épiploon dont on a représenté certains macrophages dans la figure 5.

Va Va. Vacuoles creusées dans le protoplasma. Ces vacuoles renferment des grains rouges. Ce sont des granulations amphophiles de polynucléaires ayant subi la fonte presque totale.

End' Cellules volumineuses reliées au plasmodium endothélial, d'une part entre elles, d'autre part grâce à la présence d'une sorte de tige intermédiaire transparente

Suivant la façon dont on prépare la solution de bichlorure de mercure iodo-chlorurée iodée, on obtient une affinité plus ou moins grande pour les colorants acides. Ainsi cette affinité était-elle plus marquée dans les cellules conjonctives et les macrophages représentés dans la figure 5 que dans les macrophages de la figure 1' et des figures 2' et 3'. Les premiers ont été colorés après fixation par la solution de iodo-chlorure de mercure faite à chaud, les autres ont été colorés après fixation par la solution préparée à froid.

On remarquera, de plus, que les polynucléaires plus ou moins altérés représentés dans la figure 5 ne semblent pas renfermer de granulations amphophiles. Celles-ci ont fondu pour former une sorte de laque teintée en rouge par l'éosine. La fonte des granulations est-elle déterminée par le fixateur ou liée à l'action propre des ferments pathogènes. C'est la dernière hypothèse qui me paraît la plus vraisemblable.

Ces cellules flottaient dans la cavité péritonéale sans abandonner leur axe de soutènement. On y reconnaîtra les cellules endothéliales tuméfiées et en voie de migration décrites par MM. Ranvier et Cornil, étudiées à nouveau par R. Marie.

Ces cellules renferment de petits grains verdâtres ou rouges. C'est là encore une fois des débris de polynucléaires.

FIG. 7. — Plasmodium formé par 3 cellules conjonctives réunies par un pont protoplasmique grêle. Ce sont à la fois des cellules conjonctives et des macrophages (Gillet).

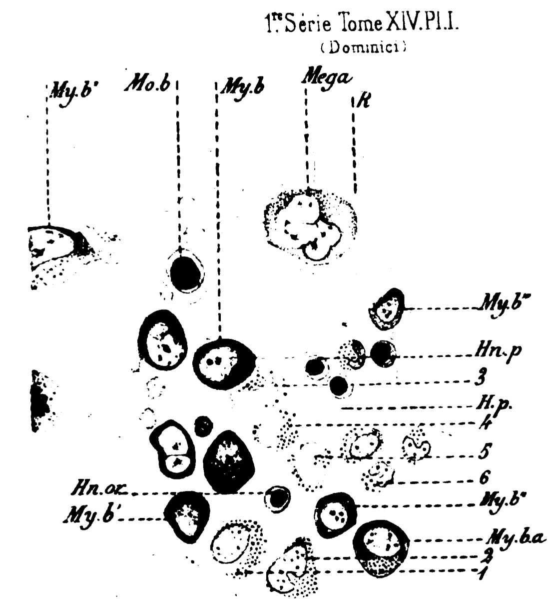

My.b'
Mo.b
My.b
Mega
R
My.b''
Hn.p
3
H.p.
4
5
6
Hn.ox
My.b'
My.b''
My.b.a
2
1

Fig. 3.

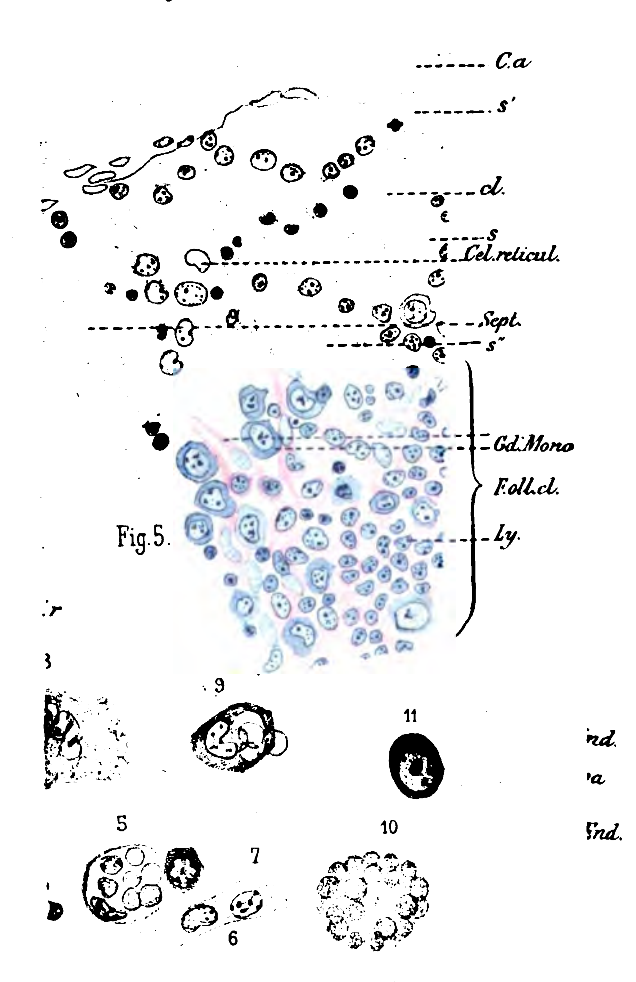

C.a
s'
cl.
s
Cel. reticul.
Sept.
s''
Gd. Mono
Foll. cl.
Ly.
9
11
5
10
7
6
nd.
a
End.

Fig. 5.

1 1' 1" 2 2' 2" 2" 4

Fig. 1'

5 6 7 8

Fig. 2'

1 2

Fig. 3'

1 2 3 4

Pa 5 Po. Po. 6 N H 7 Po' 8 9 10 11 Ma.c

Fig. 5

End. va End.

Po.1 2 Po.5 Po.3 N Po.2 Po.4

Fig. 6

Fig. 7.

II

SUR QUELQUES POINTS DE L'ÉTUDE
DES GLOBULES BLANCS DANS LA LEUCÉMIE

A PROPOS DE LA FIXATION DU SANG

PAR

M. J. JOLLY

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DU COLLÈGE DE FRANCE ET DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'HÔTEL-DIEU.)

(PLANCHE III.)

Par suite de sa consistance liquide, le sang, comme la lymphe, exige, pour son étude histologique sur des préparations persistantes, des procédés de fixation spéciaux.

La méthode la plus employée encore aujourd'hui, la seule usitée même, dans les recherches cliniques, est celle qui consiste à dessécher, par une évaporation rapide, une mince couche de sang étalée sur une lame. Ce procédé, fort ancien, puisqu'il a déjà été indiqué et employé en 1821 par Prévost et Dumas pour l'évaluation du diamètre des globules rouges[1], a reçu, entre les mains des différents observateurs, des modifications d'importance secondaire[2]. Mais le sang ainsi desséché sur une lame n'est pas véritablement fixé, et la preuve, c'est que si on plonge dans l'eau la préparation ainsi faite, toute l'hémoglobine se dissout[3]; le stroma des globules rouges subsiste, mais peu visible; quant aux globules blancs,

1. J.-L. PRÉVOST et J.-A. DUMAS, Examen du sang et de son action dans les divers phénomènes de la vie (*Annales de Chimie et de Physique*, t. XVIII, 1821, p. 280).

2. La meilleure manière de faire, à notre avis, est l'étalement sur lame au moyen du dos d'une lame rodée, il faut que les lames soient parfaitement propres, ni grasses, ni humides. Il est bon de dessécher à la flamme la lame qui doit recevoir la goutte de sang, mais sans dépasser 40°.

3. Lorsque les préparations ont été conservées pendant plusieurs mois à l'abri de l'humidité, l'hémoglobine est réellement fixée par cette dessiccation prolongée.

ils sont conservés avec leurs granulations[1], mais leur noyau est très mal fixé.

Il faut donc compléter la fixation par des réactifs qui fixent bien l'hémoglobine. C'est ce qu'on a depuis longtemps cherché à réaliser. C'est de cette façon qu'on a employé la chaleur à 115-120° (Ehrlich), l'acide chromique à 1 p. 100 (Malassez), les vapeurs d'acide osmique (Malassez), l'alcool absolu, le mélange à parties égales d'alcool absolu et d'éther[2]. On peut obtenir ainsi d'excellentes préparations.

Mais si cette méthode est, par sa simplicité, très appropriée aux recherches cliniques, si elle conserve bien l'hé-

1. Dans ces conditions, les granulations neutrophiles et éosinophiles se gonflent et l'hydratation augmente leur affinité pour les couleurs acides.

2. D'autres réactifs qui sont de bons fixateurs de l'hémoglobine, comme l'acide picrique en solution saturée, les bichromates alcalins à 2,5 p. 100, le liquide de Müller, ne sont pas à indiquer dans ce cas. Ils donnent ici des résultats inférieurs à l'acide chromique et aux vapeurs d'acide osmique, et il faut les faire agir beaucoup plus longtemps. On a recommandé aussi le formol en solution alcoolique au 1/10 (Marcano). L'acide osmique en solution, fixe moins bien que les vapeurs; comme il gêne de plus la coloration, il doit être réservé à des cas exceptionnels. Knijaskow, Ueber die Fixation des Blutes mittelst Sublimat und Osmiumsäure (*Centralblatt. f. algemeine Pathologie, u. path. Anatomie*, Bd. X, 1899, n° 10, p. 398), a recommandé un mélange à parties égales d'une solution d'acide osmique à 1 p. 100 et d'une solution de sublimé à 2 p. 100, dans l'alcool à 96°, agissant pendant 3 minutes. Les mélanges d'alcool et d'acide osmique ont été déjà employés avec succès pour d'autres objets (Ranvier).

Les solutions de sublimé sont moins à conseiller. Les mélanges de sublimé et de bichromates alcalins peuvent donner de bons résultats, à condition qu'on les emploie sans acide acétique. On peut faire la même remarque pour les mélanges chromo-osmiques et pour les mélanges de bichromates, d'acide osmique et de chlorure de platine. Récemment, Josué a conseillé le chloroforme (*Société de biologie*, 15 juin 1901, p. 642). Je ne m'explique pas la raison de cette indication; le chloroforme n'est pas un fixateur de l'hémoglobine. L'auteur recommande de faire agir la solution colorante aussitôt après le chloroforme sans passer par l'eau. Mais si la matière colorante est une solution alcoolique, c'est alors l'alcool qui exerce l'action fixatrice et non le chloroforme. Il est facile de s'en convaincre. On plonge la préparation sèche dans le chloroforme pendant quelques minutes et on la laisse ensuite se dessécher comme le recommande l'auteur. On la plonge dans l'eau : l'hémoglobine se dissout; l'hémoglobine n'a donc pas été fixée par le chloroforme. On fait ensuite l'expérience suivante : on prend deux préparations de sang desséché; on traite l'une par le chloroforme, on la laisse se dessécher et on colore par le triacide, par exemple, sans passer par l'eau; on traite l'autre préparation par le triacide, directement, sans passer ni par le chloroforme ni par l'eau; le résultat est le même pour les deux. C'est donc, dans ces deux préparations, le réactif colorant même (contenant de l'alcool et des couleurs d'aniline à action fixatrice) qui a complété la fixation simplement commencée par la dessiccation. On n'a le droit d'appeler un réactif *fixateur* d'un tissu que lorsqu'il est capable de protéger ce tissu contre l'action altérante de l'eau.

moglobine et la forme extérieure des éléments, si elle est indispensable surtout pour la recherche des réactions colorantes et histo-chimiques, il est cependant des renseignements qu'elle ne peut donner, sur la structure du protoplasma et du noyau des cellules sanguines.

Le noyau des globules blancs est très mal fixé par la dessiccation. Lorsque la fixation est complétée par l'action de la chaleur, ses contours sont conservés, mais médiocrement; il se colore assez mal et d'une façon absolument homogène; avec l'acide chromique, la forme est mieux fixée, mais le noyau apparaît encore sans structure et coloré d'une façon homogène. Enfin, avec les vapeurs d'acide osmique on distingue souvent une structure dans le noyau polymorphe; encore, les résultats sont-ils médiocres, si on les compare à ceux que nous avons l'habitude d'obtenir aujourd'hui dans d'autres tissus, avec de bons fixateurs.

Nous savons depuis longtemps que beaucoup de tissus se colorent mal après la dessiccation. Mais il semble qu'il y ait quelque chose de plus. La charpente chromatique non fixée se dissout dans le suc nucléaire, d'où la coloration homogène et diffuse du noyau.

L'altération principale causée par la dessiccation est donc surtout une altération du noyau, mais le corps protoplasmique est également fixé d'une manière très imparfaite par ce procédé.

Pour obtenir des globules blancs bien fixés sur des préparations persistantes, il faut rejeter la dessiccation et s'adresser à d'autres méthodes, dans lesquelles on cherche à faire agir les réactifs fixateurs sur le sang frais.

L'action des réactifs fixateurs sur la goutte de sang fraîche a été utilisée depuis longtemps. C'est ainsi qu'on a employé l'acide picrique[1], les vapeurs d'acide osmique (Malassez). L'acide osmique, le sublimé ont été utilisés par un grand nombre d'auteurs. Quelques-uns ont utilisé le Flem-

1. Ranvier, *Traité technique d'histologie*, 1re édit., 1875, p. 195, 2e édit., 1889, p. 162; — Löwit, Ueber Neubildung und Zerfall weissen Blutkörperchen. Ein Beitrag zur Lehre von der Leukämie (*Sitz. d. k. Akad. der Wissensch.*, Wien., Bd. 92, Abth. III, 1885, p. 22).

ming, surtout le mélange faible[1]. Mais, sauf dans quelques cas, cette méthode n'a guère été appliquée qu'à l'étude du sang des invertébrés et des vertébrés inférieurs. C'est qu'en effet, elle est surtout intéressante pour l'étude des cellules véritablos, des éléments possédant un noyau; pour l'étude des globules rouges des mammifères et de l'homme, la dessiccation, complétée par de bons réactifs (chaleur, acide chromique, acide osmique) est supérieure.

La solution saturée d'acide picrique, employée seule, exerce une forte action coagulante. Cette action, qui est favorable pour la fixation de la lymphe et pour la fixation d'un sang pauvre en éléments cellulaires, est d'un mauvais effet pour la fixation du sang des mammifères et de l'homme. Le résultat est meilleur avec les mélanges picro-osmiques. L'acide osmique fixe bien dans ces conditions, sans produire de coagulum; mais il faut préférer l'action des vapeurs à celle de la solution employée directement; la fixation du noyau est meilleure. Les solutions de sublimé ne donnent pas d'aussi bons résultats. Mais les fixateurs les plus à recommander ici sont ceux qui, pour d'autres objets également, sont les meilleurs fixateurs des structures cellulaires; les mélanges chromo-osmiques, picro-osmiques, les mélanges de Flemming et les mélanges au chlorure de platine.

Il est rare, dans les études histologiques, de trouver un fixateur général, qui convienne également bien à tous les tissus. On peut même dire qu'un pareil fixateur idéal n'existe pas. Mais, pour l'étude d'un seul et même tissu, les différents éléments seront souvent fixés d'une façon très inégale par le même fixateur. C'est ce qui arrive ici pour le sang. C'est qu'en effet, les réactifs qui sont les meilleurs fixateurs du noyau fixent mal l'hémoglobine et l'altèrent même directement. Cela tient à l'action de l'acide acétique qui donne d'excellents résultats pour les structures nucléaires, et qui, au

1. Löwit, Ueber Neubildung und Beschaffenheit der weissen Blutkörperchen (*Ziegler's Beiträge*, 1891, p. 213); — H. Griesbach, Zur Fixirung und Conservirung der zelligen Elemente des Blutes (*Zeitsch. f. wissenschaftliche Mikroskopie*, VII, 1890, p. 326); — L. Török. Die Theilung der rothen Blutzellen bei Amphibien (*Archiv. f. mikrosk. Anatomie*, Bd. 32, 1888, p. 603); — D. Biondi, Studio sui corpuscoli bianchi di un leucemico (*Archivio per le scienze mediche*, vol. XIII, n° 13, 1889, p. 291).

contraire, altère l'hémoglobine. C'est ce qui rend si difficile la fixation parfaite des cellules hémoglobiques. L'acide picrique, les vapeurs d'acide osmique remplissent le but, encore que leur action sur le noyau soit bien inférieure à celle des liquides de Flemming, d'Hermann, de Lindsay, etc[1]. Et de plus, la fixation même de l'hémoglobine gêne la pénétration du réactif et la fixation du noyau.

L'emploi des mélanges chromo-osmio-acétiques et des mélanges au chlorure de platine ne peut donc être considéré ici comme une méthode générale permettant d'obtenir une bonne fixation de tous les éléments sanguins. Comme l'hémoglobine n'est pas sûrement fixée par eux, ce n'est pas pour l'étude des cellules hémoglobiques, mais pour l'étude des leucocytes qu'ils seront employés surtout avec intérêt.

Voici comme il convient de faire : la goutte de sang est étalée sur une lame en couche mince au moyen du dos d'une lame rodée, exactement comme si on voulait obtenir une préparation desséchée; mais au lieu d'agiter la lame pour dessécher le sang, on la plonge immédiatement dans le liquide de Flemming (mélange fort)[2] sans atteindre un commencement de dessiccation[3]. La fixation est obtenue en 10 minutes. On lave ensuite à l'eau courante pendant au moins 10 minutes. Au premier lavage, la couche de sang superficielle se détache, comme une mince membrane, mais la couche profonde reste adhérente; il est donc absolument inutile de se préoccuper de *coller* la couche de sang.

Les courants de diffusion et les coagulations qui se pro-

1. Dominici a eu l'idée d'ajouter l'action de l'iode, fixatrice de l'hémoglobine, à celle du mélange de liqueur de Müller et de sublimé, employé, mais avec acide acétique, dans le liquide de Zenker. Le mélange iodé de Dominici rend de précieux services dans la recherche des cellures hémoglobiques dans les tissus, mais la fixation nucléaire n'est pas aussi bonne qu'avec le mélange de Flemming.

L'action excellente de l'iode peut être utilisée pour les liquides de dilution pour la numération (Hayem).

2. Acide chromique à 1 p. 100, 15 parties; acide osmique à 2 p. 100, 4 parties; acide acétique cristallisable, 1 partie. Cette formule peut subir des variantes.

3. Il vaut mieux plonger la lame dans le réactif que de la recouvrir d'une couche de ce liquide. Comme le liquide de Flemming est précieux, j'ai fait construire par Fontaine de petits vases plats qui permettent d'utiliser le minimum de liquide fixateur.

duisent pendant l'action du fixateur rendent l'aspect général de la préparation moins régulier et moins agréable que dans celles qu'on obtient par la dessiccation. Ces préparations ne conviennent, ni à l'étude du diamètre des globules rouges, ni à la numération des différentes variétés de leucocytes. Mais elles donnent des résultats infiniment supérieurs aux autres, pour l'étude du noyau et du protoplasma non hémoglobique; elles fournissent des renseignements plus précis sur la structure des cellules sanguines, permettent d'éviter l'erreur grossière qui consiste à attribuer à des altérations pathologiques de simples altérations artificielles; enfin elles permettent d'acquérir certaines données intéressantes qui avaient échappé avec l'emploi des autres méthodes.

Lorsqu'on veut obtenir, pour comparaison, une bonne fixation de l'hémoglobine, on utilisera avec avantage le mélange fort de Flemming sans acide acétique; mais la fixation du noyau est naturellement moins bonne.

On peut employer, après cette méthode de fixation, les colorations les plus diverses, en se servant ou non de mordants, suivant les cas. Jusqu'ici, surtout depuis les importants travaux histo-chimiques d'Ehrlich, on a eu surtout en vue, dans les colorations du sang, la détermination précise des diverses substances protoplasmiques, c'est-à-dire l'hémoglobine et les granulations diverses des leucocytes. Mais on n'a guère appliqué à l'étude du sang les colorations qui nous donnent aujourd'hui, sur certains points, et sur la structure nucléaire en particulier, de renseignements beaucoup plus précis que ceux qu'on obtenait autrefois. Donnons seulement, à ce sujet, quelques indications.

La coloration classique à l'hématoxyline et à l'éosine pourra être employée de la façon suivante : mordançage pendant quelques secondes à la teinture d'iode (environ : iode, 1; alcool à 95° 100), alcool pour enlever l'iode, eau, coloration avec solution d'éosine (éosine à l'eau, 1; alcool à 95°, 20; glycérine, 50; eau, 50), temps suffisant pour surcolorer; décoloration à l'alcool; coloration du noyau avec l'hématéine (solution saturée d'hématéine dans l'alcool absolu, 10 centimètres cubes; solution d'alun d'ammoniaque à

5 p. 100, 100 centimètres cubes); alcool pour déshydrater, essence, résine dammare. La solution d'hématéine ne conserve généralement ses propriétés électives que 2 ou 3 mois; lorsqu'elle colore bien et que le lavage de la préparation a été fait un temps suffisant, le mordançage n'est pas absolument indispensable.

On peut employer de la même façon les combinaisons classiques : hématoxyline-orange, hématoxyline-éosine-orange. On mordera de la même façon. On colore d'abord à l'orange ou à l'éosine-orange (par exemple : solution saturée d'éosine à l'eau dans l'alcool absolu, 10; eau 90; solution saturée d'orange dans l'alcool absolu, 10; eau 90. Mélange de ces deux solutions à parties égales).

La coloration du noyau par le bleu de méthylène est plus difficile à réussir; il faut l'employer avec l'éosine; surcolorer d'abord fortement à l'éosine; décolorer à l'alcool; colorer avec solution hydro-alcoolique de bleu de méthylène; la décoloration doit être menée avec précaution, afin de garder le bleu uniquement sur le noyau et d'avoir la teinte de l'hémoglobine en rouge pur. On peut utiliser, avec les mêmes précautions, les combinaisons éosine-orange-bleu, éosine et vert de méthyle. Le mordançage n'est pas indispensable pour ces colorations. Il en est de même pour les colorations avec les couleurs basiques employées seules, thionine, violet de méthyle, bleu de Unna. La solution usuelle de thionine phéniquée convient très bien[1].

On sait que les couleurs précédentes donnent à l'hémoglobine une teinte verte, et de plus, colorent en rouge certains produits cellulaires. Pour obtenir au mieux ces teintes métachromatiques, il faut laver largement à l'eau après coloration, avant de décolorer par l'alcool.

Après le bleu de Unna, la décoloration à l'alcool suffit, si l'on a passé à l'eau la préparation assez de temps; la décoloration avec mélange glycérine-éther n'est pas indispensable. Les résultats sont à peu près les mêmes qu'avec la

1. J'ai utilisé avec d'excellents résultats les couleurs d'aniline de la Société des matières colorantes et produits chimiques de Saint-Denis, qui, sur ma demande, avait mis obligeamment à ma disposition un certain nombre d'échantillons.

thionine; pourtant la teinte métachromatique rouge est toujours plus nette; dans les cas où elle est difficile à obtenir, le bleu de Unna pourra donc rendre des services.

On a reproché à la thionine son peu de persistance. Cependant on peut conserver pendant des années des préparations colorées à la thionine sans leur voir subir le moindre changement. En voici probablement la raison. Il faut surcolorer et bien décolorer à fond à l'alcool : quand la préparation est montée après décoloration longue, elle persiste; pour éclaircir, on doit donner la préférence à l'essence de bergamotte. Il faut encore une autre condition, c'est que le tissu fixé ne contienne pas de graisse. Pour le sang, c'est une condition qui est le plus souvent réalisée : il n'en est plus de même pour les tissus; aussi faut-il dans ce cas avoir soin de passer par le xylol avant coloration (la graisse fixée par l'acide osmique seul ou employé dans le mélange de Flemming, est soluble dans le xylol).

Dans certains cas, sur les préparations colorées à la thionine après la fixation par le Flemming, on observe un précipité de très petits cristaux rouges qui s'accumulant à la périphérie des globules rouges en donnent une imprégnation négative. Ce fait indique que la préparation n'a pas été assez lavée après fixation, ce précipité se produisant en présence d'un reste d'acide chromique [1].

La safranine a été très peu employée pour l'étude du sang. Cela tient à ce qu'elle n'a aucune action élective sur l'hémoglobine. Mais si l'on veut obtenir de bonnes colorations nucléaires, elle donne des résultats excellents. Il importe seulement d'avoir une bonne marque [2]. On peut l'employer seule, avec ou sans mordançage préalable, soit par la teinture d'iode, soit par le permanganate de potasse à 1 p. 100. Il faut surcolorer et décolorer lentement à l'alcool en sur-

1. Ce précipité peut être utilisé pour imprégner les endothéliums des membranes. On fixe, par exemple, la membrane périœsophagienne de la grenouille par le Flemming, on passe à l'eau sans laver à fond, on colore par la thionine; les fins cristaux rouges se sont déposés régulièrement à la limite des cellules, dont le noyau est en même temps coloré en bleu. Mais ces sortes d'imprégnations sont évidemment très inférieures à celles que donne le nitrate d'argent.

2. Je puis recommander la marque *SC* de la fabrique de Saint-Denis.

veillant. Les parties chromatiques du noyau sont colorées en rouge vif, le protoplasma des leucocytes et les globules rouges sont jaunes. L'effet est excellent. Le résultat est, dans certains cas, meilleur si on continue à cette coloration la teinte donnée par le vert acide (lichtgrün). On colore d'abord fortement par la safranine et on décolore ensuite avec précaution par la solution de vert acide. On peut utiliser, par exemple, une solution de vert acide alcoolique saturée, qu'on étend fortement d'eau au moment de s'en servir. Dans ces préparations, les globules rouges sont naturellement colorés en vert ainsi que les granulations acidophiles. On peut employer aussi, non plus le vert acide seul, mais le mélange de violet acide et de vert acide (mélange de Benda).

Enfin, on pourra s'adresser encore à d'autres méthodes de coloration, en particulier à l'hématoxyline au fer d'Heidenhain et au mélange triacide d'Ehrlich-Biondi-Heidenhain. Nous n'avons pas à rappeler ici ces méthodes, qui sont maintenant bien connues, mais seulement à indiquer leur mode d'application dans le cas particulier qui nous occupe.

Quand on emploie la méthode d'Heidenhain sur les préparations de sang fixées par le Flemming ou les mélanges analogues, il faut avoir soin seulement de faire agir le mordant et le colorant pendant plus de temps que sur les autres tissus. Il ne faut pas craindre de laisser la préparation 12 à 24 heures dans la solution d'alun de fer (à 1 p. 100) et 12 à 24 heures dans la solution d'hématoxyline (à 0,5 p. 100). Les globules rouges sont colorés en noir ou en bleu noirâtre. Le protoplasma des globules blancs a des teintes grises, jaunâtres ou bleuâtres suivant les cas; la charpente chromatique du noyau est admirablement colorée (en noir ou en bleu très foncé). La décoloration (par la solution d'alun de fer) ne se fait pas également sur toutes les cellules, de sorte qu'on est obligé de l'arrêter à un moment où un certain nombre de noyaux sont encore beaucoup trop colorés. C'est donc là encore une méthode d'étude, et non une méthode applicable à l'examen rapide et superficiel d'une préparation de sang. Quant au mélange triacide d'Ehrlich-Biondi-

Heidenhain, il peut donner ici d'excellents résultats. Il suffit d'avoir une bonne solution. On l'emploie seul, sans le faire précéder d'un mordant. La coloration est assez rapide; on lave à l'eau, on sèche bien au buvard, on déshydrate par l'alcool avec précaution, pour ne pas enlever le vert de méthyle; c'est là le seul point délicat. La fixation par le Flemming favorise du reste l'élection du vert de méthyle sur les parties chromatiques du noyau; de plus, elle ne gêne pas les colorations spécifiques des granulations.

Comme ce mémoire a surtout en vue les modifications du sang humain dans les états pathologiques, c'est le sang de l'homme que je prendrai ici surtout pour exemple. Nous l'étudierons d'abord à l'état normal et dans la leucocytose, puis dans la leucémie.

On connaît les aspects divers que présentent les leucocytes du sang de l'homme. Ces faits sont aujourd'hui connus. S'il reste encore quelques divergences d'opinion, c'est seulement sur l'autonomie plus ou moins complète de toutes ces formes et sur leur origine; mais quant à leur distinction dans le sang, elle est très facile. Or, parmi ces leucocytes, il en est une catégorie, pas nombreuse, représentée par des cellules assez grandes, à protoplasma sans granulations, à noyau grand, de forme ovalaire ou incurvée, prenant faiblement les matières colorantes. Ce sont les leucocytes qui ont été décrits sous les noms de mononucléaires, grands mononucléaires, polyeidocytes; ce sont les « leucocytes mûrs » des auteurs russes, les « grands leucocytes hyalins » des auteurs anglais. Le noyau de ces leucocytes a été décrit et représenté presque sans structure et comme se colorant d'une façon pâle, homogène et diffuse par les réactifs. Or, c'est là un aspect dû à une mauvaise fixation. En réalité, ce noyau possède une membrane, un réseau chromatique très net, mais assez fin, et par conséquent facilement altérable. On n'y voit pas de nucléoles vrais. Les points nodaux du réseau se colorent en effet, comme la chromatine, par les couleurs basiques, et non par les couleurs acides, comme les nucléoles vrais. Ces noyaux sont vésiculeux, ou, pour mieux dire, très riches en suc nucléaire : c'est ce qui

fait qu'ils sont plus difficiles à fixer, et que, par la dessiccation, ils apparaissent diffus et peu colorés. L'aspect diffus correspond donc à une altération artificielle, et tient à une fixation imparfaite, dont les effets les plus apparents se font sentir, naturellement, sur les noyaux les moins riches en chromatine. Noyau diffus est donc synonyme de noyau riche en suc nucléaire et pauvre en chromatine.

Les petits leucocytes à noyau arrondi, ceux qui, semblables aux cellules des ganglions lymphatiques, ont été, pour cette raison, appelés lymphocytes, ont un noyau au contraire très colorable, mais qui se colore d'une façon à peu près homogène après la dessiccation. Cet aspect homogène est encore l'effet d'une fixation imparfaite : ces noyaux possèdent un réseau chromatique à points nodaux volumineux. Ehrlich leur décrit un nucléole [1]. Je n'ai vu jusqu'ici que des points nodaux du réseau chromatique et non des nucléoles vrais, prenant les couleurs acides.

Le noyau polymorphe a également une structure réticulée et ne possède pas de nucléoles. Il en est de même du noyau des cellules éosinophiles; si ce noyau a été décrit comme se colorant plus faiblement que celui des leucocytes à noyau polymorphe, c'est qu'il est en effet plus riche en suc et moins riche en chromatine.

Mais ce qu'il est important de faire remarquer, c'est surtout le fait suivant. On a décrit dans le sang de l'homme des formes anormales de leucocytes. On en a donné différentes descriptions : cellules à noyau complètement diffus ou indistinct, à corps protoplasmique mal limité, etc. Ces cellules, qui se voient déjà à l'état normal, ont été considérées comme des éléments dégénérés, malades. En réalité, ce sont simplement des éléments artificiellement altérés par une fixation imparfaite. Ce ne sont pas là des éléments dégénérés. Évidemment, il y a des éléments plus difficiles à

1. P. Ehrlich, La leucocytose (Rapport au *XIIIe Congrès international de médecine*. Paris, 1900. C. R. Section d'anatomie pathologique, p. 259) et P. Ehrlich und A. Lazarus, die Anaemie, I. Abth. *Specielle Pathologie von Nothnagel*, Wien, 1898, p. 46. Dans cet ouvrage, Ehrlich figure des nucléoles dans les gros lymphocytes (fig. 2, p. 47) provenant d'une préparation de leucémie lymphatique chronique, mais il n'indique pas les réactions de ces nucléoles.

fixer que d'autres; le sang de toutes les espèces animales ne subit pas de la même façon l'action des fixateurs; et, pour ne donner qu'un seul exemple, le sang du lapin, si employé dans l'étude de la leucocytose expérimentale, est particulièrement difficile à fixer, et les éléments à noyau diffus, et même indistinct, abondent dans les préparations faites par dessiccation.

Existe-t-il, cependant, dans le sang normal et pathologique, de véritables phénomènes de dégénérescence des globules blancs, se manifestant par un état particulier du noyau? Nous savons parfaitement que les leucocytes peuvent présenter des altérations de cette nature : ce sont la *chromatolyse* et la *pycnose* du noyau. Ces phénomènes sont bien connus aujourd'hui, parce qu'on a pu les étudier sur des objets d'études favorables, et les suivre même au microscope, au fur et à mesure de leur formation, dans la lymphe des Batraciens urodèles[1]. Le noyau perd sa structure, le réseau chromatique disparaît, la chromatine semble se dissoudre dans le suc nucléaire (chromatolyse); le noyau se colore d'une façon homogène; en même temps, sa consistance change et semble devenir plus fluide. Puis, il peut présenter des modifications différentes : ou bien il se résout en une seule masse sphérique homogène[2], ou il se fragmente en un nombre variable de grains sphériques inégaux prenant très vivement les matières colorantes nucléaires. C'est cette condensation spéciale de la chromatine que rappelle le terme de « pycnose[3] ». Enfin, ce noyau peut se vacuoliser et se fragmenter ensuite. Les granules chromatiques peuvent se libérer du protoplasma. Ces phénomènes sont vraisemblablement des phénomènes de simple cadavérisation qui suivent la mort du noyau, plutôt que des phénomènes de dégénérescence proprement dits exprimant la maladie de cet organe[4].

1. J. Jolly, Sur la dégénérescence du noyau des cellules lymphatiques *in vitro* (*Société de biologie*, 25 juin 1898, p. 701).

2. Le noyau polymorphe lui-même peut présenter cet aspect ultime et en imposer pour un leucocyte à noyau primitivement arrondi.

3. πύκνωσις, condensation.

4. Lorsqu'on suit, dans la chambre humide, ces modifications, dans la lymphe fraîche des batraciens, par exemple, on voit se produire en même temps des altérations protoplasmiques. Le corps du leucocyte se gonfle,

Des formes semblables existent-elles dans le sang normal ou pendant la leucocytose? Cela est très possible, mais elles doivent être fort rares, car jusqu'ici, nous ne les avons pas rencontrées. Cette constatation négative, surtout si elle continue à se vérifier, est très intéressante, car elle semble bien nous indiquer que les leucocytes ne meurent pas dans le sang de la circulation générale. Mais dans une maladie où le nombre des globules blancs du sang arrive à atteindre des chiffres énormes, dans la myélocytémie, ces figures existent-elles dans le sang? On les y trouve bien, mais absolument exceptionnelles.

Comme la méthode que nous recommandons dans ce travail a surtout en vue la fixation des leucocytes, qui sont peu nombreux dans le sang normal, il est clair que c'est dans la leucémie qu'elle est surtout indiquée. Nous allons voir, en effet, qu'elle est indispensable à l'étude du sang dans cette maladie.

Les recherches de ces dernières années ont beaucoup attiré l'attention sur la leucémie. Cela tient surtout aux travaux histo-chimiques d'Ehrlich, qui, après avoir montré que les granulations des globules blancs avaient des réactions spéciales et précises, retrouva les mêmes granulations dans certaines cellules de la moelle osseuse. De là à accorder à cet organe un rôle tout spécial dans les cas où ces cellules granuleuses affluaient au sang, il n'y avait qu'un pas. On sait que dans la leucocytose des maladies infectieuses, et c'est là une notion qui appartient entièrement à Ehrlich, les leucocytes qui augmentent de nombre dans le sang sont des cellules à noyau polymorphe, dont le protoplasma contient des granulations spéciales, prenant les couleurs « neutres » d'Ehrlich, et ayant des propriétés acidophiles, mais faibles. On retrouve ces leucocytes dans la moelle rouge pulpeuse, celle qu'on appelle la moelle lymphoïde. Ils s'y

devient parfaitement sphérique et transparent; le protoplasma se liquéfie et semble contenu dans une vésicule limitée par une membrane très mince. Dans le liquide de cette vésicule, se trouvent en suspension un grand nombre de petits granules animés de vifs mouvements browniens. Ce sont des parties du protoplasma qui n'ont pas été liquéfiées et qui n'ont rien à voir avec des parasites, comme on pourrait être tenté de le croire, à un examen superficiel.

trouvent à côté de nombreuses cellules médullaires ou myélocytes. Les cellules médullaires ont un caractère qui avait frappé depuis longtemps les observateurs : elles sont plus volumineuses que les leucocytes; de plus, elles ont un noyau arrondi et volumineux[1]. Mais Ehrlich a remarqué que leur protoplasma possède des granulations semblables à celles des leucocytes. Ce fait a conduit cet auteur à supposer que les myélocytes subissaient dans la moelle une transformation de leur noyau, en même temps qu'une diminution de volume, et qu'ils pouvaient ainsi se changer sur place en un leucocyte à noyau polymorphe[2]. C'est là la seule transformation qu'admette Ehrlich dans la moelle, car, pour lui, la granulation éosinophile et la granulation « neutrophile » sont spécifiques, et ne peuvent se transformer l'une dans l'autre. Il y a donc, d'après cet auteur, un « myélocyte neutrophile » capable de donner un « polynucléaire neutrophile » —, un « myélocyte éosinophile » capable de donner un « polynucléaire éosinophile ». Mais la cellule granuleuse descend-elle toujours d'une cellule mère granuleuse, ou plutôt les granulations ne sont-elles pas capables de prendre naissance progressivement dans une cellule non granuleuse?

Les myélocytes non granuleux sont connus depuis longtemps. Leur protoplasma homogène prend d'une façon variable, mais quelquefois avec intensité, les couleurs basiques, caractère qui tend à rapprocher ces cellules d'autres cellules « embryonnaires »[3]. Or, dans la moelle osseuse de

1. Un grand nombre de myélocytes ont une taille assez voisine de celle des leucocytes; mais le diamètre moyen des myélocytes est très supérieur au diamètre moyen des leucocytes.

2. Le meilleur argument qu'on puisse donner à l'appui de la transformation d'un myélocyte en leucocyte, dans la moelle osseuse, est le fait suivant : les cellules qui présentent des phénomènes de multiplication dans la moelle sont des myélocytes. Van der Stricht, et nous-mêmes, ont bien donné des faits en faveur de la division indirecte du noyau polymorphe, mais c'est un phénomène certainement exceptionnel. Ainsi, la cellule mère des leucocytes, la cellule embryonnaire de la moelle est une grosse cellule. Cela n'a pas lieu d'étonner, si on veut bien se rappeler que la cellule volumineuse entre toutes est justement l'ovule.

3. Henneguy a montré que, si on colore les jeunes sphères de segmentation, en particulier chez les poissons osseux, alors qu'elles sont encore peu nombreuses, leur protoplasma se colore d'une façon intense par les couleurs basiques, et qu'il perd graduellement cette propriété au fur et à mesure que le nombre des sphères, et par conséquent des noyaux, augmente dans l'œuf,

certains animaux, chez le cobaye, par exemple, il est facile de trouver des myélocytes dont le protoplasma porte seulement quelques granulations acidophiles[1]. Tout se passe donc comme si les granulations étaient capables de prendre naissance dans ces cellules.

La transformation d'un myélocyte non granuleux en un myélocyte granuleux, puis en leucocyte granuleux à noyau polymorphe paraît donc très probable. Mais pourquoi ces myélocytes ne passent-ils pas tels dans le sang, ni à l'état normal, ni pendant la leucocytose? Ils y arrivent cependant en grand nombre dans une forme spéciale de leucémie, celle que Virchow appelait « leucémie liénale ». Ehrlich et ses élèves, H. F. Müller, en particulier, ont montré que dans cette forme de leucémie, beaucoup des nouveaux leucocytes avaient les caractères des cellules médullaires. Le sang contient ainsi, dans cette maladie, les éléments de la moelle rouge, à laquelle il ressemble. C'est seulement dans ce sens, à cause de cette ressemblance, qu'il faut accepter la dénomination de myélocytémie, car certaines recherches (Ehrlich, Dominici) semblent montrer la part que peuvent prendre d'autres organes que la moelle dans la formation des nouveaux éléments arrivés au sang.

Pourquoi et comment les myélocytes affluent-ils dans le sang?

comme si la chromatine était une substance diffusant réellement dans le corps cellulaire (Henneguy, *Leçons sur la cellule*, Paris, 1896, p. 75, 91 et 106). Il faut remarquer aussi le fait que les myélocytes les plus typiques, ceux qui possèdent un ou plusieurs nucléoles vrais, ont un noyau remarquablement pauvre en chromatine. Zacharias, Pfitzner, Strasburger, ont admis, contrairement à d'autres auteurs, que les noyaux jeunes sont pauvres en chromatine.

1. Voyez à ce sujet J. Jolly (Recherches sur la division indirecte des cellules lymphatiques granuleuses de la moelle des os. *Archives d'anatomie microscopique*, t. III, mars 1900, p. 168). La granulation dont il s'agit est la granulation β ou « amphophile » d'Ehrlich qui correspond à la granulation « neutrophile » de l'homme, mais a des propriétés acidophiles plus marquées. J'ai montré que, dans les myélocytes neutrophiles de la moelle osseuse de l'homme, on pouvait quelquefois observer, les unes à côté des autres, des granulations ayant des affinités d'intensité différente pour les couleurs acides. S'agit-il là réellement d'une transformation de la granulation neutrophile en granulation éosinophile? C'est ce que je ne puis dire. Ehrlich n'admet pas cette transformation; pour lui, les granulations sont spécifiques; dans les cas de ce genre, il s'agit, pour cet auteur, non de la transformation d'une granulation dans une autre, mais des diverses phases de la maturation d'une même granulation.

Ehrlich admet qu'il existe une attraction chimiotaxique spéciale qui s'exerce ici, non plus sur des éléments définitivement formés, mais même sur les myélocytes. Dans cette hypothèse, on suppose que les leucocytes arrivent des foyers de formation dans le sang de la circulation générale, par le mécanisme de la diapédèse. Mais les myélocytes sont-ils capables de diapédéser?

On a cru longtemps que les leucocytes du sang leucémique étaient privés de mouvements. J'ai eu l'occasion de montrer que dans la myélocytémie, beaucoup de globules blancs présentaient des mouvements amiboïdes parfaitement nets et rapides, et que les grandes cellules, celles qui correspondent vraisemblablement aux cellules médullaires, montrent parfois des déformations actives, mais lentes, peu caractérisées, sans émission de véritables pseudopodes[1]. C'est même sur mes observations à ce sujet que s'est appuyé M. Ehrlich pour soutenir sa théorie de l'attraction chimiotaxique dans la leucémie myélogène. Cependant, mes expériences ne m'avaient pas semblé à ce point suffisantes, et j'avais donné, sur les mouvements des myélocytes, des conclusions moins catégoriques que celles que M. Ehrlich avait cru pouvoir déduire de mes propres observations. J'ai donc été heureux d'avoir l'occasion, grâce à l'obligeance de M. le Dr Triboulet, de continuer mes études sur ce sujet. Chez une femme atteinte de myélocytémie typique, j'ai pu étudier, pendant plusieurs jours, dans des préparations de sang frais, les mouvements des globules blancs[2].

Lorsqu'on examine la préparation à la température du laboratoire, on voit déjà beaucoup de globules blancs pré-

1. J. JOLLY. Sur les mouvements amiboïdes des globules blancs dans la leucémie (*Société de Biologie*, 8 janvier 1898, p. 30).

2. Les préparations étaient faites de la façon suivante. La goutte de sang est placée entre une lame et une lamelle. La lamelle repose sur la lame grâce à deux petites bordures de fécule de pomme de terre, procédé imaginé par M. Ranvier. On lute à la paraffine. On s'arrange de façon qu'il reste autour de la goutte de sang une quantité d'air assez considérable pour pouvoir poursuivre longtemps l'observation sans avoir besoin de soulever la lamelle. J'ai pu ainsi suivre les mouvements des globules blancs pendant plusieurs jours, sur les mêmes préparations. Dans l'intervalle de deux observations, on laisse la préparation à la température du laboratoire, ce qui ne nuit en rien à la vitalité des leucocytes. Je me suis servi, comme dans mes observations précédentes, de la platine chauffante de Malassez.

senter des mouvements pseudopodiques et des déformations caractéristiques; ceux qui bougent alors sont des cellules relativement petites, qui ont la taille des leucocytes du sang; les grandes cellules, celles qui correspondent aux myélocytes, sont encore toutes immobiles. Si on élève lentement la température jusqu'à 38°-40°, on voit déjà, à partir de 30°, quelques cellules volumineuses à granulations réfringentes présenter des mouvements lents. Les mouvements des petites cellules deviennent plus rapides, les myélocytes semblent encore presque tous immobiles. Cependant, si à ce moment on observe le bord de la goutte de sang, on voit, nageant dans la bordure de plasma et en dehors de la masse des globules rouges, un nombre considérable de cellules petites très actives: ce sont des leucocytes qui se sont dégagés des parties plus centrales et qui ont gagné rapidement la bordure de plasma plus riche en oxygène. Elles sont si nombreuses et si actives que souvent toutes celles qui se trouvent dans le champ du microscope présentent des mouvements. Ces mouvements sont extrêmement rapides; on peut observer cinq ou six changements de forme complets dans l'espace d'une minute. A côté de ces cellules, on en voit d'autres, moins nombreuses, de taille plus grande, qui correspondent aux myélocytes. Par rapport aux leucocytes, elles sont, dans la bordure de plasma, beaucoup moins nombreuses que dans le centre de la goutte de sang. Les unes ont un protoplasma homogène ou très finement granuleux, d'autres portent des granulations réfringentes volumineuses. Si on les observe avec attention à la température de 38° à 40°, on ne tarde pas à en voir quelques-unes présenter des déformations lentes avec émission de pseudopodes en nappes relativement courts. Ces mouvements sont surtout nets sur les cellules à granulations réfringentes où ils s'accompagnent de déplacements de la cellule; ils sont moins étendus et moins rapides sur celles qui ont un protoplasma homogène ou finement granuleux.

S'agissait-il bien là de myélocytes? Sans aucun doute. En effet, la taille de ces cellules est déjà assez caractéristique, et quand on a pris l'habitude de ces observa-

tions, on les reconnaît assez facilement. Mais nous avons des arguments meilleurs : dans quelques cellules, et d'une façon naturellement exceptionnelle, nous avons pu très bien observer le noyau avec ses contours arrondis, sa membrane et ses nucléoles, pendant les mouvements ; de plus, nous avons coloré le noyau des cellules que nous observions en faisant simplement passer sous la lamelle quelques gouttes d'une solution très étendue et acétifiée de vert de méthyle. A vrai dire, nous n'avons pu colorer le noyau de la cellule

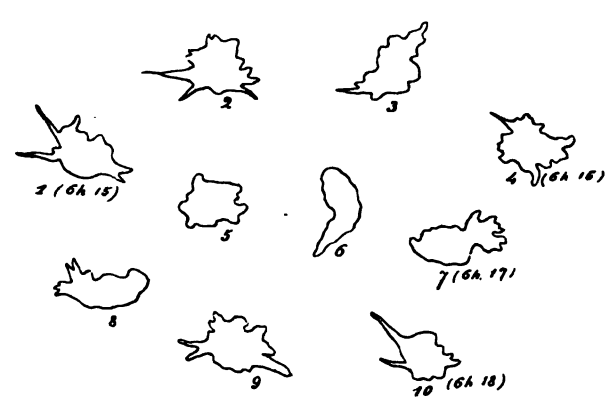


Fig. 1. —Myélocytémie. Sang du doigt. Mouvements d'un leucocyte observés à la température de 38°. $\frac{750}{1}$.

même dont nous venions de suivre les mouvements. Les courants de liquides qui se produisent dans ces conditions empêchent de suivre, avec une certitude absolue, le sort du même globule blanc. Mais nous avons fort bien vu que les grosses cellules dont nous observions les mouvements au même point, un instant auparavant, présentaient, après l'action du réactif, un noyau ovalaire et vésiculeux.

Nous pouvons donc maintenant donner sur ce sujet des conclusions très nettes : dans la myélocytémie, il existe un très grand nombre de cellules qui ont des mouvements fort rapides avec émission de longs pseudopodes ; ce sont les cellules qui correspondent aux leucocytes proprement dits. Quant aux cellules médullaires, aux myélocytes, ils ont des mouvements ; seulement, ces mouvements se manifestent

plus difficilement, ne commencent qu'à une température plus élevée, voisine de celle du corps; ils sont beaucoup plus lents, moins étendus, moins pseudopodiques; ils ne s'observent pas d'une façon aussi générale, ils s'observent sur un moins grand nombre de cellules. Parmi les myélocytes, ceux dont le protoplasma contient des granulations réfringentes, et qui correspondent aux myélocytes éosinophiles, ont (tout au moins dans l'espèce) une activité sensiblement plus

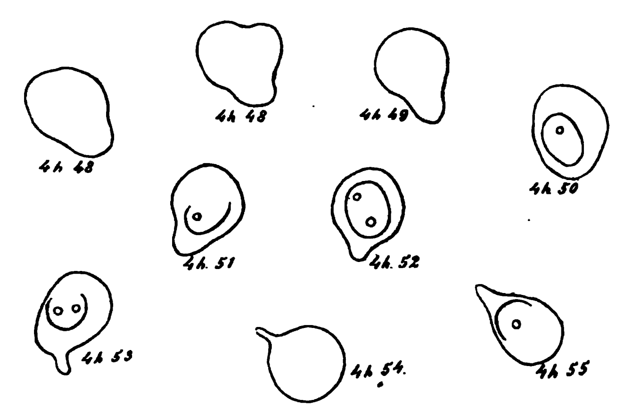


Fig. 2. — Myélocytémie. Sang du doigt. Mouvements d'un myélocyte à protoplasma fixement granuleux, observés à la température de 38°. $\frac{750}{1}$. Dans plusieurs phases, on aperçoit distinctement le noyau ovalaire, avec ses nucléoles.

grande que les myélocytes à protoplasma homogène uniformément granuleux.

Si l'on réunit ces résultats à ceux que nous avions obtenus dans les observations antérieurement publiées, on voit que, si l'on admet avec Ehrlich la transformation si vraisemblable des myélocytes en leucocytes, dans la moelle, le globule blanc ne possède pas dès sa naissance (division indirecte d'un myélocyte) toute son activité amiboïde, et qu'il semble l'acquérir peu à peu, au fur et à mesure des transformations du protoplasma et du noyau. C'est tout au moins l'hypothèse que nous suggèrent nos observations.

Cette activité suffit-elle aux myélocytes pour diapédéser? C'est bien probable. Seulement, si l'on compare ces mouve-

ments à ceux des leucocytes, on ne peut s'empêcher de penser que cette diapédèse doit être bien moins active ; c'est ce qui semble arriver en effet [1], puisqu'ils n'affluent guère au sang que dans la leucémie.

Les myélocytes du sang dans la leucémie ne sont donc pas des cellules mortes ou dégénérées. Nous allons voir que l'étude morphologique du sang confirme cette assertion et la complète en montrant que ce sont des cellules spéciales correspondant aux cellules médullaires de la moelle et non des leucocytes hypertrophiés ou transformés.

J'ai pu étudier, avec les méthodes de fixation et de coloration indiquées plus haut, le sang de quatre malades atteints de myélocytémie. Je dois deux de ces cas à l'obligeance de M. le Dr Triboulet, et les deux autres à l'amitié de M. le Dr H. Vaquez. Je tiens à les en remercier ici, car c'est à eux que je dois les principaux matériaux de ce travail.

Il s'agissait, dans ces quatre cas, de myélocytémie typique. Je crois absolument inutile d'en donner une description clinique et hématologique. Je me contenterai d'insister ici sur les résultats donnés par l'examen des préparations faites suivant les méthodes de fixation et de coloration indiquées plus haut.

Sur ces préparations, les myélocytes se distinguent tout de suite, non seulement par leur grande taille, mais encore par les réactions de leur noyau. Ce noyau, ovalaire généralement, est volumineux, et occupe une grande partie de la cellule ; mais surtout il est pauvre en chromatine. Au premier abord, comme parties colorées du noyau, on voit seulement une membrane, et dans l'intérieur, un ou plusieurs grains qui sont des nucléoles. La membrane prend les couleurs basiques. Les nucléoles prennent les couleurs acides, éosine, fuchsine acide, etc., et se colorent en violet rougeâtre avec la thionine. Ce sont donc de vrais nucléoles et non des nucléoles faux (points nodaux du réseau chromatique, nucléoles nucléiniens, pseudo-nucléoles). En examinant avec attention à un grossissement suffisant, on se rend compte que le reste

1. En admettant que le système sanguin des organes hématopoiétiques et de la moelle osseuse en particulier soit un système fermé.

du noyau n'est pas sans structure. Les nucléoles sont reliés à la membrane par un réseau assez régulier, extrêmement fin, qui se colore, mais facilement par les couleurs basiques. Ce réseau correspond au réseau de linine de Schwarz[1]. Le réseau chromatique n'est pas encore véritablement formé, ou si l'on veut, ces minces filaments sont encore peu imprégnés de la substance colorable. Cependant, dans quelques-uns, certains points nodaux du réseau se colorent très vive-

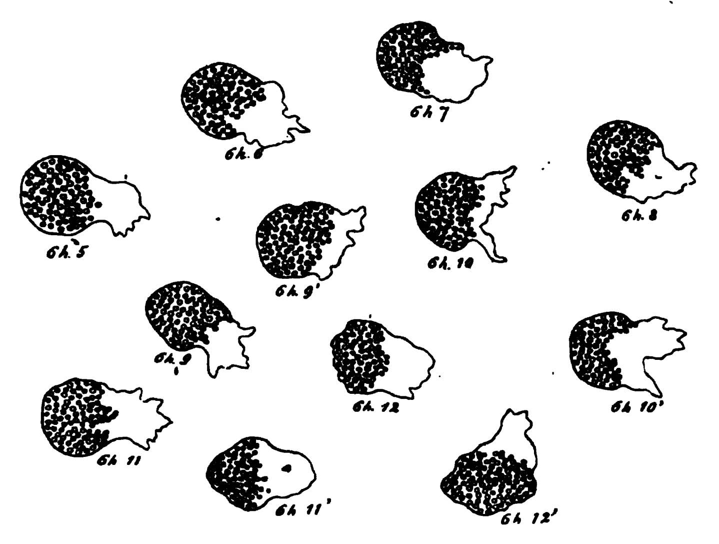


Fig. 3. — Myélocytémie. Sang du doigt. Mouvements d'un myélocyte dont le protoplasma porte de grosses granulations réfringentes. Température : 38°. $\frac{750}{1}$.

ment par les couleurs basiques ; il s'agit bien là de chromatine.

Tous les myélocytes n'ont pas un noyau constitué de cette façon. D'autres ont un noyau rempli par un réseau chromatique très complètement formé ; mais dans ces noyaux, il n'y a presque jamais de nucléoles vrais. Enfin les nu-

1. On sait qu'on distingue dans le noyau cinq substances : la chromatine ou substance colorable du réseau, la linine, substance peu ou pas colorable du réseau, la paralinine ou substance du suc nucléaire, la pyrénine, substance des nucléoles vrais, l'amphipyrénine ou substance de la membrane (Schwarz). Voyez, sur ces questions, Henneguy, *Leçons sur la cellule*, Paris, 1896.

cléoles manquent toujours dans les cellules à noyau polymorphe, celles qui correspondent aux leucocytes proprement dits : leur noyau contient un réseau chromatique serré à points nodaux assez volumineux, souvent accolés à la membrane.

On n'a pas encore, croyons-nous, donné une description exacte et précise du noyau des myélocytes[1].

Ce n'est pas là une question de détail insignifiante. En effet, le noyau de ces cellules a été représenté en général comme diffus; on a vu là un indice de dégénérescence ou de mort, et on a même édifié sur ces constatations une conception spéciale de la leucémie. L'aspect diffus du noyau tient, comme tout à l'heure, à une fixation insuffisante : les noyaux des myélocytes, riches en suc, subissent facilement les mauvais effets de la dessiccation. Les myélocytes ne sont donc pas des leucocytes hypertrophiés ni des formes de globules blancs vieilles ou dégénérées.

Si l'on cherche à relier par des intermédiaires le noyau à réseau de linine très pauvre en chromatine, le noyau à réseau chromatique des myélocytes et le noyau polymorphe des leucocytes, on arrive à cette conclusion, c'est que si l'on suppose une série allant du premier de ces noyaux au troisième, on voit qu'au fur et à mesure que le réseau chromatique se forme, le noyau s'incurve, perd de son suc, et que le nucléole disparaît.

Tout se passe donc comme s'il se faisait dans le noyau des transformations progressives.

Au fur et à mesure que le réseau chromatique semble se former, le noyau perd de son suc et s'incurve. Il est possible que la diminution du suc nucléaire (qui correspond probablement à une perte d'eau) soit une des conditions de la transformation du noyau ovalaire en un noyau polymorphe plus petit.

1. C. Levaditi (Un cas de leucémie myélogène. Considérations sur la mastzellen-leucocytose et sur l'hétérochromasie des granulations leucocytaires. — *Journal de Pathologie et de Physiologie générales*, t. III, 15 mai 1901, p. 424) a eu le mérite de décrire avant nous des nucléoles dans le noyau des myélocytes, mais, malheureusement, cet auteur les examinant seulement avec une coloration vitale, n'a pu voir ni leurs relations avec le réseau, ni leurs caractères histo-chimiques spéciaux qui seuls permettent d'affirmer qu'il s'agit de nucléoles vrais et non de points nodaux du réseau chromatique.

Ces modifications du noyau sont-elles pareilles aux transformations qui semblent se passer dans le protoplasma? Pas absolument. Le noyau sans chromatine, avec sa membrane ou son réseau de linine et ses nucléoles, appartient aussi bien à des myélocytes à protoplasma homogène qu'à des myélocytes dont le protoplasma contient des granulations « neutrophiles »; il en est de même pour le noyau dont le réseau chromatique est formé[1]. Le noyau des myélocytes éosinophiles présente à considérer les mêmes faits. On a donné des descriptions bizarres de ce noyau : on a dit qu'il était criblé de trous. C'est là un aspect artificiel dû à une mauvaise fixation. En réalité, on peut distinguer parfaitement dans la plupart un réseau chromatique parfaitement formé, et dans quelques-uns, une membrane avec un réseau de linine et un ou plusieurs nucléoles.

Le fait que dans les myélocytes où le réseau chromatique du noyau est complètement formé, les nucléoles sont ordinairement absents et semblent disparaître avec l'apparition de la chromatine, nous conduit à émettre une hypothèse sur la signification de ces petits organes. On considère le plus souvent leur substance comme un dérivé de la chromatine, comme une portion différenciée du réseau chromatique[2]. Dans l'objet que nous étudions, ils ont tout l'air d'élaborer la chromatine; la chromatine semble se former à leurs dépens. Tout au moins, ils semblent jouer un rôle dans son élaboration.

Il est enfin un dernier ordre de faits qui mérite de nous arrêter un instant : ce sont les phénomènes de multiplication présentés par les myélocytes.

La division indirecte des globules blancs dans le sang des malades atteints de leucémie a été observée pour la première fois par Flemming en 1882. Mais les mitoses qu'il avait vues étaient si rares qu'elles ne pouvaient, pensait-il,

1. Les granulations « neutrophiles » des myélocytes n'ont pas tout à fait les mêmes caractères que celles des polynucléaires. Elles sont, en général, plus petites, moins réfringentes, plus serrées; elles ont de plus une affinité encore plus faible pour les couleurs acides.

2. Voir, sur la signification et sur le rôle des nucléoles, P. Vigier, Le nucléole, morphologie, physiologie (*Thèse* de Paris, 1900).

servir à expliquer l'extraordinaire augmentation des leucocytes survenue dans le sang.

Comme il retrouvait ces figures de division indirecte des cellules lymphatiques dans les organes hématopoiétiques, il en conclut, un des premiers, que c'était dans ces organes qu'il fallait rechercher la cause des altérations du sang.

Après lui, on retrouva plusieurs fois ces figures de mitose dans le sang leucémique, mais elles étaient toujours exceptionnelles, sauf dans un cas de Müller[1].

Dans les premiers cas de myélocytémie que j'avais étudiés et que j'ai rapportés ailleurs, j'avais vu dans le sang des figures de mitose, mais absolument rares. Il fallait se donner beaucoup de peine pour en trouver quelques-unes. De plus, ces figures, qui, dans les autres tissus, se colorent toujours plus fortement que les noyaux au repos, étaient ici, au contraire, faiblement colorées, comme du reste dans les figures représentées par d'autres auteurs.

Les chromosomes étaient distincts, mais très pâles. Je me suis aperçu facilement, par comparaison avec la fixation du sang frais, que cet aspect ne tenait qu'à la dessiccation.

Dans les quatre cas de myélocytémie que j'ai examinés en fixant le sang frais avec de bons fixateurs, les figures mitosiques étaient toutes, sans exception, colorées d'une façon très vive, avec le même aspect que dans les autres tissus. Mais ce qui est surtout intéressant, c'est que, dans trois

1. H. F. Müller, Zur Leukämie-Frage. Zugleich ein Beitrag zur Kenntniss der Zellen und der Zelltheilungen des Knochenmarks (*Deutsches Archiv f. klinische Medicin*, Bd. 48, 1891, p. 47).

M. Renaut avait pu voir l'étranglement de la cellule en deux cellules filles se faire dans le sang vivant, chez une malade atteinte de leucémie (*Archives de physiologie*, 1881, p. 649). A ce moment, cet auteur avait décrit ce phénomène comme une division *directe*, les phénomènes qui se passaient dans le noyau n'étant pas visibles. Il est beaucoup plus probable que, dans cette intéressante observation, M. Renaut a assisté à la fin d'une mitose, et c'est du reste la manière de voir qu'il a exprimée au Congrès international de médecine de 1900.

M. Renaut a rappelé ce fait à l'occasion de mon rapport. J'avais dit que *pendant la leucocytose*, on n'a jamais donné la preuve d'une multiplication des leucocytes dans le sang même; mais je n'avais nullement parlé de la leucémie, car dans cette maladie, en dehors de l'observation de M. Renaut, cette preuve a été en somme donnée chaque fois qu'on a constaté des mitoses dans le sang, surtout au stade d'anaphase. Mais ces figures de division indirecte n'existent pas dans le sang pendant laleucocytose.

cas, elles étaient vraiment nombreuses, beaucoup plus nombreuses que chez les malades que j'avais déjà observés et que dans les autres cas relatés dans la littérature, sauf la dernière observation de Müller.

J'ai vu à peu près tous les stades, sauf la phase de peloton : disposition de la chromatine en travées épaisses sans disparition de la membrane, formation des anses chromatiques, plaque équatoriale, étoiles filles, étranglement du corps cellulaire. Je n'ai pu voir les centrosomes, mais j'ai pu observer et figurer les filaments du fuseau. Comme on observe l'étranglement, quelquefois presque complet du corps cellulaire, on peut affirmer que la séparation des cellules filles s'accomplit réellement dans le sang. J'ai même pu voir les deux cellules filles séparées mais encore accolées[1].

Ces constatations ont leur intérêt. En effet, on n'a pas pensé jusqu'à présent que la multiplication des leucocytes dans le sang pût avoir une influence quelconque sur l'état du sang. Il semblait que les cellules en karyokinèse, si rares, étaient entraînées par hasard avec les autres hors de leur lieu de formation. Il faut peut-être attacher un peu plus de valeur à ces divisions, sans enlever cependant rien de leur importance aux organes hématopoiétiques dans la genèse de la myélocytémie. Ce que je désire exprimer seulement, c'est que *le sang lui-même a subi une transformation myéloïde*, qu'il s'est changé en un tissu spécial ressemblant à celui de la moelle osseuse[2]. Comme on observe déjà les premières phases de la karyokinèse dans le sang, on peut penser que les organes hématopoiétiques envoient anormalement dans

1. Dans ces cas, le noyau est toujours en stade d'étoile fille. Les phases du noyau retardent donc ici, si on les compare au schéma de Flemming.

2. Le sang dans la myélocytémie a en effet la même structure que la moelle des os; on y trouve les mêmes cellules; les globules blancs y sont aussi nombreux. Il n'y manque qu'un élément : la cellule géante. A la vérité, Cornil a trouvé, à l'autopsie d'une femme atteinte de myélocytémie, des cellules géantes dans les capillaires du foie (*XIII*e *Congrès international de médecine*, Paris, 1900, C. R., Section d'Anatomie pathologique, p. 184, et *Ac. de médecine*, 23 octobre 1900). Mais ce qu'il faudrait, c'est les démontrer dans le sang frais retiré par piqûre du doigt. Dans les cas que j'ai étudiés, j'ai bien vu des cellules à noyau bourgeonnant ou à deux noyaux aussi grandes que les plus grands myélocytes, dépassant même leur taille; mais je n'ai pas encore observé de véritables cellules géantes, semblables à celles de la moelle des os.

le sang des cellules mères des leucocytes et que ces cellules sont capables de s'y greffer et de s'y multiplier.

Comme le nombre des leucocytes, arrivé à un certain degré, peut rester longtemps stationnaire chez le même malade, on peut supposer alors qu'il se produit au fur et à mesure des phénomènes de destruction. Nous savons que des phénomènes de destruction des leucocytes se produisent à chaque instant dans la moelle rouge, à côté des phénomènes de multiplication. C'est que la moelle est une réserve toujours prête à donner, et dans laquelle il y a excès de production. Or ces phénomènes de mort des cellules lymphatiques, que nous avons rappelés plus haut (chromatolyse et pycnose), nous les avons retrouvés dans le sang de nos malades, mais les cellules qui en révélaient l'existence étaient extrêmement rares, et certainement plus rares que les cellules en karyokinèse. Ceci nous conduit à penser que les destructions des leucocytes se produisent plutôt dans les organes et les tissus que dans le sang même.

Les cellules que jusqu'ici on a décrit et représentées en karyokinèse dans le sang leucémique sont des cellules sans granulations. Ce sont, en effet, les plus nombreuses. Mais en appliquant des colorations diverses à cette étude, j'ai pu observer en mitose des myélocytes contenant des granulations, les unes correspondant aux granulations neutrophiles d'Ehrlich, les autres correspondant aux granulations éosinophiles. Ces constatations sont à signaler, parce qu'elles montrent définitivement que les éléments en mitose appartiennent réellement à la série des cellules lymphatiques du tissu myéloïde, et confirment les observations du même genre qui ont été faites dans la moelle osseuse. Elles répondent définitivement, me semble-t-il, aux objections de Löwit sur cette question[1].

Dans ces cas de myélocytémie, on trouvait des globules rouges nucléés en mitose dans le sang; ces cellules se reconnaissent bien, non seulement à leur hémoglobine, mais aussi

1. Les figures de mitose qu'on peut observer dans les globules blancs du sang des malades atteints de leucémie appartiennent, pour Löwit, à des cellules mères des globules rouges, à des érythroblastes, et non à des leucocytes qui, pour lui, ne peuvent subir que la division directe.

à leur taille plus petite et à l'aspect de la figure nucléaire qui a des chromosomes plus serrés et, m'a-t-il semblé, moins nombreux que dans les myélocytes.

Ces figures ont déjà été signalées plusieurs fois dans la leucémie; c'est même, à peu près, la seule maladie où on puisse les observer d'une façon certaine. En effet, pour ce qui est de l'anémie pseudo-leucémique infantile de Jasch et Luzet, les figures de Luzet n'entraînent pas la conviction. Les globules rouges *du sang* que cet auteur a représentés en karyokinèse[1] sont seulement, à notre avis, des globules rouges nucléés à noyau bourgeonnant ou découpé, aspects du noyau que l'on rencontre de temps en temps lorsqu'il arrive au sang un assez grand nombre de cellules de ce genre.

La leucémie semble jusqu'ici la seule maladie dans laquelle on trouve dans le sang des figures de mitose des globules blancs; leur constatation a par conséquent une réelle valeur[2].

Résumé. — Nous résumerons ainsi ce travail : les méthodes de fixation et de coloration employées habituellement aujourd'hui pour l'étude du sang, surtout dans les recherches cliniques où elles sont utilisées presque exclusivement, doivent être complétées par d'autres qui sont capables de donner des résultats intéressants. La fixation du sang frais par de bons fixateurs appliqués à l'étude du sang de l'homme, à l'état normal et pathologique, montre qu'il n'existe pas de leucocytes à noyau diffus, que la plupart des formes dites en dégénérescence, correspondent à des altérations artificielles. Les myélocytes du sang leucémique qui, du reste, possèdent des mouvements amiboïdes, ne sont pas non plus des cellules altérées, ou vieillies, ou mortes. Leur noyau a une structure spéciale et différente de celle du noyau des leucocytes;

1. C. Luzet, Étude sur les anémies de la première enfance et sur l'anémie infantile pseudo-leucémique (*Thèse* de Paris, 1891).

2. Ehrlich und Lazarus (Die Anaemie, I. Abtheilung. Normale und pathologische Histologie des Blutes, *in* Specielle Pathologie und Therapie von Nothnagel, *Wien*, 1898, p. 124), s'appuyant sur le nombre extrêmement faible de ces figures, pensent que cette constatation n'a pas de valeur clinique, ce qui nous semble exagéré. Il est vrai qu'on ne voit guère les mitoses que dans des cas où les autres caractères du sang sont assez tranchés pour ne laisser aucun doute sur la nature de la maladie.

leurs mitoses dans le sang sont plus nombreuses que ne permettraient de le penser les préparations faites par dessiccation; les myélocytes porteurs de diverses granulations présentent ces phénomène de mitose dans le sang; les véritables figures de dégénérescence du noyau des leucocytes sont d'une extrême rareté dans le sang de l'homme.

EXPLICATION DE LA PLANCHE III

Sang capillaire de l'homme obtenu par piqûre du doigt. Myélocytémie. Figures dessinées à la chambre claire d'après des préparations fixées par le mélange fort de Flemming, sans dessiccation préalable et colorées à la safranine, suivant la méthode indiquée dans le texte.

FIG. 1. — Un point d'une préparation pour montrer l'effet obtenu par la méthode de fixation. On reconnait le noyau des grands myélocytes, pauvre en chromatine et possédant des nucléoles, le noyau des myélocytes à réseau chromatique formé, et le noyau polymorphe des leucocytes $\frac{800}{1}$.

FIG. 2. — Myélocyte éosinophile en karyokinèse. Phase où le peloton vient de se rompre en anses chromatiques. Safranine, vert acide. Pour la simplification des teintes, les granulations ont été figurées en rose. Elles étaient vertes dans la préparation (colorées par le vert acide) $\frac{1000}{1}$.

FIG. 3 à 7. — Karyokinèse de myélocytes non granuleux. — 3. Phase préparatoire à la formation de la plaque équatoriale. — 4, 5, 6, 7. Phase des deux étoiles filles avec étranglement progressif du corps cellulaire $\frac{1000}{1}$.

FIG. 8. — Myélocyte avec sa membrane, son fin réseau de linine, imprégné en quelques points de chromatine, et ses nucléoles vrais $\frac{2000}{1}$.

FIG. 9 et 10. — Myélocytes dont le noyau possède un réseau chromatique formé; il n'existe pas de nucléoles, le noyau occupe une place moindre dans la cellule et s'échancre $\frac{2000}{1}$.

FIG. 11. — Leucocyte à noyau polymorphe. Réseau chromatique bien formé, sans nucléoles vrais $\frac{2000}{1}$.

FIG. 12. — Myélocyte. La décoloration n'a pas été poussée. Le réseau est très apparent, mais cependant peu riche en chromatine véritable $\frac{2000}{1}$.

FIG. 13. — Grand myélocyte à noyau polymorphe $\frac{2000}{1}$.

FIG. 14. — Quatre globules blancs, dont deux ont un noyau dégénéré. En haut, noyau vacuolisé avec condensation de la chromatine à la périphérie; plus bas, trois granules chromatiques libres dont l'un est vacuolisé; ces trois granules représentent un noyau dégénéré et fragmenté, puis libéré du protoplasma $\frac{1000.}{1}$

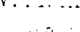


Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 7

Fig 8.

Fig. 9.

Fig. 10.

Fig. 11.

Fig. 12.

Fig. 13.

Fig. 14.

Karmanski del. et lith.

Imp. Lemercier, Paris.

Masson & Cie, Editeurs.

III

FORMULE HÉMO-LEUCOCYTAIRE DE LA SCARLATINE

PAR

M. E. SACQUÉPÉE

Médecin aide-major de 1re classe,

Chef du Laboratoire militaire de bactériologie de Rennes.

Maladie infectieuse généralement grave, la scarlatine exige de l'organisme humain une réaction violente. Comme d'ordinaire, ce sont les globules blancs qui ont charge d'assurer la défense; l'étude du sang nous permet d'assister à leur évolution.

On sait d'ailleurs que les modifications hémoleucocytaires doivent être considérées à deux points de vue différents : variations quantitatives — leucocytose totale; variations qualitatives — pourcentage des différentes variétés de globules blancs. On verra par la suite que l'une et l'autre études ont leur intérêt.

Toutes les observations sont faites chez des sujets âgés de 20 à 22 ans. On se souviendra que chez eux la formule normale moyenne est la suivante :

Nombre total des leucocytes par millimètre cube : 5000 à 8000.

Pourcentage	Polynucléaires	60
	Lymphocytes	9
	Mononucléaires moyens	26
	id. grands	1,5
	Intermédiaires	1
	Eosinophiles	2,5

Cette étude comportera deux chapitres :

1° Scarlatine d'évolution régulière;

2° Scarlatine anormale.

I. Scarlatine d'évolution régulière. — Dans 14 cas la maladie, plus ou moins grave, évolua sans complication vers la guérison. Leur évolution fut donc régulière.

Nous rapportons d'abord le résultat des divers examens hématologiques, avec quelques indications sur la marche de la maladie. (Tableau I.)

Ce tableau est instructif à divers points de vue :

1° La *leucocytose totale* atteint des chiffres souvent très élevés, les chiffres les plus forts appartenant aux premiers jours de l'affection. L'exagération est d'ailleurs variable suivant les cas, atteignant parfois 31 000 et 30 000 (obs. IV). Pour les trois premiers jours, elle est souvent au-dessus de 15 000.

D'ailleurs cette hyperleucocytose ne persiste pas longtemps. Une fois passé le premier septénaire, il est rare qu'elle dépasse 8 à 10 000. Vers le 20e jour, elle baisse à 5 ou 6 000. A aucun moment on n'a rencontré d'hypoleucocytose.

D'un autre côté il n'y a aucun rapport constant entre la gravité de la maladie et le degré de réaction leucocytaire, bien que les nombres très élevés se rencontrent de préférence dans les formes hyperpyrétiques.

2° L'étude des *chiffres relatifs* (pourcentage des diverses variétés de leucocytes) est particulièrement intéressante.

Les polynucléaires sont très augmentés dès le début, leur chiffre atteint des proportions singulièrement élevées : au lieu de 60, chiffre moyen normal, on constate 90 (obs. X, 2 jours ; obs. VI, 3 jours), 85,80.

Ultérieurement leur nombre s'abaisse toujours et tend vers la normale. Parfois (obs. IV-VIII) ils ne lui sont inférieurs à aucun moment de l'affection ; mais, dans la très grande majorité des cas, leur taux s'abaisse davantage, et se montre au-dessous de 60 : on en trouve au pourcentage 40 (obs. XIV, 10 jours), 42 (obs. V, 15 jours), en général de 45 à 55. Cette chute d'ailleurs se prononce plus ou moins tôt : parfois au 5e jour (obs. XX), le plus souvent dans le cours du 2e septénaire. Elle peut disparaître ensuite définitivement, ou reparaître à nouveau dans la suite. Il n'y a donc rien d'absolument régulier dans cette évolution.

Tableau I. — Scarlatine d'évolution régulière. Leucocytose totale et pourcentage des leucocytes.

Nos	Temps écoulé depuis le début	Leucocytose totale	Pourcentage des leucocytes: Polynucléair.	Lymphocytes	Mononucl.: Gr.	Mononucl.: Moy.	Interméd.	Éosinophiles	Température maxima	Durée de la fièvre (en jours)	Eruption intense	Éruption discrète
I	3 jours	25 000	»	»	»	»	»	»	40°4	9	1	»
»	8 —	»	66	7	18	2	2	5	»	»	»	»
»	14 —	5 000	69	5	20	»	1	5	»	»	»	»
»	20 —	4 500	60	7	25	»	6	2	»	»	»	»
»	43 —	»	53	6	28	2	8	3	»	»	»	»
»	4 mois	»	51	6	35	3	4	1	»	»	»	»
II	3 jours	20 000	»	»	»	»	»	»	39°6	4	1	»
»	11 —	»	50	16	31	»	»	3	»	»	»	»
»	17 —	9 000	65	6	24	»	»	5	»	»	»	»
»	20 —	5 000	57	9	30	»	»	4	»	»	»	»
»	43 —	»	70	6	23	»	»	1	»	»	»	»
»	4 mois	»	54	8	32	2	4	»	»	»	»	»
III	2 jours	»	79	4	14	»	1	2	39°2	7	»	1
»	7 —	»	56	6	25	1	4	8	»	»	»	»
»	8 —	9 000	52	5	8	2	6	7	»	»	»	»
IV	1 —	31 000	»	»	»	»	»	»	39°4	7	1	»
»	3 —	»	80	7	12	»	»	1	»	»	»	»
»	5 —	30 000	60	6	30	»	»	4	»	»	»	»
»	14 —	»	66	9	20	»	1	4	»	»	»	»
V	2 —	20 000	84	5	10	»	»	1	40°2	10	1	»
»	8 —	15 000	67	3	20	2	2	6	»	»	»	»
»	14 —	»	42	15	34	2	4	3	»	»	»	»
»	4 mois	»	45	5	45	3	1	1	»	»	»	»
VI	3 jours	25 000	90	0,5	9	»	»	0,5	40°	5	1	»
»	8 —	15 000	56	5	30	»	1	8	»	»	»	»
»	11 —	12 000	55	7	31	1	3	3	»	»	»	»
VII	1 —	15 000	80	4	15	»	»	1	40°	6	1	»
»	40 —	»	72	5	20	»	»	3	»	»	»	»
VIII	3 —	20 000	85	1	8	1	4	1	39°5	8	»	1
»	8 —	5 500	67	5	20	»	»	8	»	»	»	»
»	40 —	»	66	5	24	»	»	5	»	»	»	»
IX	1 —	14 000	85	3	9	2	»	1	39°	6	»	1
»	5 —	12 000	55	10	26	1	»	8	»	»	»	»
»	25 —	»	54	7	23	4	4	8	»	»	»	»
X	1 —	»	90	1	8	»	»	1	40°4	8	1	»
»	3 —	12 000	74	4	21	»	»	1	Eruption accompag. de nombreuses vésicules suppurées guéries en 24 h.			
»	8 —	8 000	54	8	30	»	»	8	»	»	»	»
»	20 —	6 000	55	8	30	1	2	4	»	»	»	»
»	4 mois	»	57	6	32	2	2	1	»	»	»	»
XI	3 jours	»	73	5	18	»	2	2	37°8	2	»	1
»	20 —	6 000	66	7	22	»	»	4	»	»	»	»
XII	3 —	18 000	»	»	»	»	»	»	40°	8	1	»
»	5 —	15 000	71	5	10	1	»	13	»	»	»	»
»	20 —	12 000	55	8	33	»	»	4	»	»	»	»
»	4 mois	»	58,5	10	25,5	3	2	1	»	»	»	»
XIII	4 jours	»	76	2	17	»	1	4	40°1	6	»	1
»	17 —	5 000	51	15	32	»	»	2	»	»	»	»
XIV	11 —	4 500	40	12	38	1	1	8	38°4	4	»	1
»	14 —	10 000	54	10	32	»	»	4	»	»	»	»
»	42 —	»	68	6	23	1	1	1	»	»	»	»

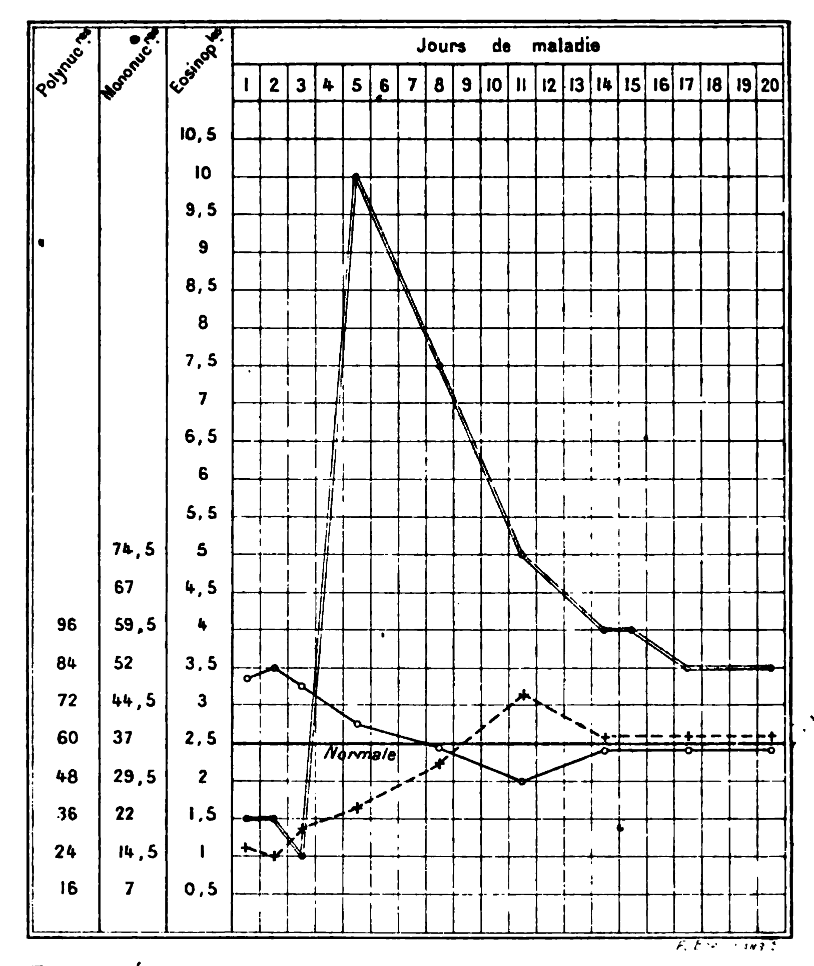


FIG. 1. — Évolution de la leucocytose sanguine au cours de la scarlatine : *chiffres relatifs* des polynucléaires, des mononucléaires (total des lymphocytes, mononucléaires grands et moyens, et intermédiaires) et des éosinophiles. En trait plein unique, les polynucléaires; en pointillé, les mononucléaires; en trait plein double, les éosinophiles. Le gros trait plein horizontal indique la moyenne des sujets normaux. Ces chiffres représentent la moyenne des différentes numérations.

Les courbes inscrites dans ce travail, ainsi que dans le mémoire suivant (formule h. l. des oreillons), sont construites de manière que les oscillations en hauteur correspondent à des variations numériques relativement égales pour chaque variété, un nombre d'éosinophiles double du nombre normal correspondant au double des chiffres normaux de polynucléaires et de mononucléaires. Exacte pour les chiffres absolus, cette construction est évidemment arbitraire pour le pourcentage, les polynucléaires ne pouvant doubler leur pourcentage normal.

Les variations des mononucléaires ressortent avec plus d'évidence quand on considère en bloc la somme de leurs différentes variétés, lymphocytes, mononucléaires grands et moyens, formes intermédiaires. Usant de cette notation, on constate facilement que leur pourcentage s'abaisse le plus souvent au début, pour se relever dans la suite; autrement dit, leurs oscillations sont en général complémentaires des chiffres des polynucléaires; plus abondants quand ceux-ci le sont moins, et inversement. Au début, leur chiffre global peut descendre jusqu'à 9 (obs. X, 1 jour), 9,5 (obs. VI, 3e jour); il subit ensuite une ascension plus ou moins marquée dont les termes extrêmes atteignent 55 (obs. V, 15 jours), 52 (obs. XIV, 10 jours). Rappelons que leur somme normale moyenne est de 37,5.

Les éosinophiles, à leur tour, sont profondément touchés. Normalement peu abondants, ils ne paraissent point impressionnés dès les premiers débuts, mais rapidement, dès le 4e ou 5e jour en général, leur taux relatif s'élève brusquement; on en compte jusqu'à 13 p. 100 (obs. XIII, 5 jours), ce qui est un chiffre considérable (moyenne normale 2,5). Dans la suite leur nombre baisse progressivement; mais ils restent pendant trois ou quatre semaines plus abondants que d'habitude; on peut en trouver 5 p. 100 au 40e jour (obs. VIII)[1].

Ces variations des trois éléments : polynucléaires, mononucléaires, éosinophiles, sont clairement exprimées dans le tracé 1. On voit que le pourcentage des polynucléaires, d'abord supérieur à la normale, s'en rapproche ensuite pour la dépasser en sens inverse et finalement lui revenir. L'oscillation des mononucléaires est exactement inverse. Quant aux éosinophiles, d'abord indifférents, ils acquièrent vite un acmé très élevé; ils baissent ensuite, tout en restant fort au-dessus de la moyenne.

Parmi ces différentes variétés de leucocytes d'ailleurs on ne relève que de légères formes anormales. Les polynucléaires sont rarement peu colorables, ou leur noyau est

1. Kokcetkow (cité par Leredde et Loeper, *Presse médicale*, mars 1899) a constaté également, pendant les 2e et 3e semaines de la scarlatine, une exagération des éosinophiles, qui atteignent de 8 à 15 p. 100.

seulement représenté par quelques granulations; les mononucléaires sont identiques à ceux du sang normal. Les éosinophiles, normalement pourvus de deux masses nucléaires avec grosses granulations, présentent parfois un seul noyau non découpé, plus souvent un noyau trilobé; exceptionnellement leurs granulations sont très petites; ils se rapprochent beaucoup dans ce dernier cas des pseudo-éosinophiles polynucléaires du sang de lapin.

3° Il nous reste maintenant à étudier les variations du *chiffre absolu* de chaque forme leucocytaire. A l'état normal

TABLEAU II. — Chiffres absolus des polynucléaires, des mononucléaires (total des lymphocytes, des mononucléaires grands et moyens et des intermédiaires) et des éosinophiles au cours de la scarlatine d'évolution régulière.

NUMÉROS	TEMPS ÉCOULÉ DEPUIS LE DÉBUT	POLYNUCLÉAIRES	MONONUCLÉAIRES	ÉOSINOPHILES
I	14 jours.	3450	1300	250
»	20 —	2700	1710	90
II	17 —	3850	2700	450
»	20 —	2850	1950	200
III	8 —	4680	3700	630
IV	5 —	18000	10800	1200
V	2 —	16800	3000	200
»	8 —	10050	4050	900
VI	3 —	22500	2375	125
»	8 —	8400	5400	1200
»	11 —	6600	5040	360
VII	1 —	12000	2850	150
VIII	3 —	17000	2800	200
»	8 —	3685	1375	440
IX	1 —	11900	1920	280
»	5 —	6600	4440	960
X	3 —	8880	3000	120
»	8 —	4320	3040	640
»	20 —	3300	2460	240
XI	20 —	3300	1500	200
XII	5 —	10650	2400	1950
»	20 —	6600	4920	480
XIII	17 —	3060	2870	120
XIV	11 —	1800	2340	360
»	14 —	5400	4200	400

on trouve par millimètre cube de sang : polynucléaires 3900; mononucléaires 2300, éosinophiles 160.

Dans les observations rapportées plus haut le calcul total donne les chiffres suivants (tableau II).

A la lecture de ce tableau, l'évolution des polynucléaires apparaît telle que nous l'avons déjà constatée dans le tableau précédent (pourcentage) : augmentation considérable au début, baisse progressive bien qu'irrégulière dans la suite. Mais une différence s'impose. Nous avons vu en effet que le chiffre relatif des polynucléaires s'abaisse souvent au-dessous de la normale, à une certaine période de la maladie; leur chiffre absolu au contraire ne subit pareille chute que d'une manière exceptionnelle : encore est-elle peu accentuée. A ce point de vue le constraste entre les deux évaluations est frappant; il devient évident quand on compare au tracé 2 (courbe de la moyenne des chiffres absolus) le tracé 1 (moyenne des chiffres relatifs); la première reste constamment au-dessus ou au voisinage de la normale, alors que la seconde s'abaisse franchement au-dessous vers le 11e jour. Retenons de ceci qu'à aucun moment on ne peut constater une diminution réelle des polynucléaires; qu'au contraire leur exagération est la règle pendant les deux ou trois premières semaines. Leur diminution *apparente* (indiquée par la chute du chiffre *relatif*) avec augmentation réelle (chiffre absolu) tient à ce qu'ils augmentent sensiblement moins que les mononucléaires, relativement à leurs chiffres normaux moyens[1].

L'étude des mononucléaires prête à des considérations analogues. Leur chiffre absolu est augmenté dès le début et se maintient élevé pendant trois semaines; leur ascension est particulièrement marquée du 5e au 11e jour; ils peuvent atteindre 10800 (obs. IV, 6e jour) et dépassent le plus souvent 3000. Au contraire, le pourcentage nous avait montré

1. Il est bon de faire remarquer que, dans l'étude de l'*équilibre leucocytaire*, on doit faire intervenir non seulement le pourcentage des diverses variétés de globules blancs, mais encore leurs chiffres absolus par millimètre cube, les résultats de la seconde numération pouvant contredire ceux de la première; démontrant, par exemple, l'augmentation des polynucléaires, alors que le pourcentage devait faire admettre leur abaissement, comme dans l'exemple précédent.

un abaissement marqué au début, avec augmentation ultérieure : la contradiction est due à ce que la mononucléose, plus persistante que la polynucléose, est encore élevée quand celle-ci est à peu près éteinte.

Quant au chiffre absolu des éosinophiles, il est normal au début, très augmenté dans la période suivante (5 jours et 8 jours), encore très élevé jusqu'à la fin de la troisième

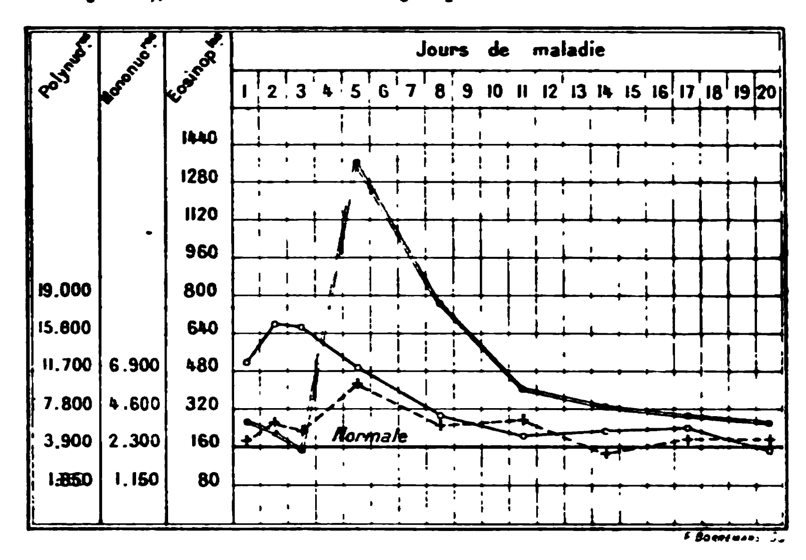


Fig. 2. — Évolution de la leucocytose sanguine au cours de la scarlatine : *chiffres absolus* par millimètre cube des polynucléaires, des mononucléaires (total des lymphocytes, des mononucléaires grands et moyens, et des intermédiaires), et des éosinophiles. En trait plein unique, les polynucléaires; en pointillé, les mononucléaires; en trait plein double, les éosinophiles. Le gros trait plein horizontal indique la moyenne des sujets normaux. Ces chiffres indiquent la moyenne des différentes numérations.

semaine. La courbe des chiffres absolus et celle des chiffres relatifs sont donc exactement parallèles (comparer les tracés 1 et 2) ; et cela se conçoit, l'augmentation, même considérable, des éosinophiles n'étant jamais assez marquée pour faire subir à la leucocytose totale de bien grandes oscillations.

II. Scarlatines anormales. — Chez quatre sujets l'évolution fut irrégulière. Dans un premier cas (malade de l'obs.

VI des tableaux précédents), adéno-phlegmon du cou; dans un autre (obs. VIII) oreillons; chez un troisième, non encore signalé, néphrite grave; le quatrième cas fut mortel.

1° *Scarlatine compliquée d'adéno-phlegmon du cou.* — Forme sévère au début (obs. VI ci-dessus), T^{re} 40°, évoluant rapidement vers la guérison. Au 4e jour streptocoque dans le sang (par cultures). Au 28e jour, adéno-phlegmon du cou rapidement suppuré, très étendu : guérison lente après ouverture chirurgicale; pus à streptocoques.

L'examen du sang plusieurs fois répété donna les réponses suivantes :

TEMPS ÉCOULÉ DEPUIS LE DÉBUT	LEUCOCYTOSE TOTALE	POURCENTAGE			CHIFFRES ABSOLUS			OBSERVATIONS
		POLYNUCLÉAIRES	MONONUCLÉAIRES	ÉOSINOPHILES	POLYNUCLÉAIRES	MONONUCLÉAIRES	ÉOSINOPHILES	
3 jours	25 000	90	9,5	0,5	22500	2 375	125	Streptocoque *in* sang.
8 —	15 000	56	36	8	8 400	5 400	1200	»
12 —	12 000	55	42	3	6 600	5 040	360	»
30 —	35 000	75	24	1	26250	8 400	350	Adéno-phlegm.
40 —	25 000	70	2		17500	7 250	250	—

C'est-à-dire qu'après avoir présenté les deux phases successives ordinairement rencontrées : hyperleucocytose avec polynucléose, éosinophilie, exagération réelle et diminution apparente des mononucléaires; hyperleucocytose avec mononucléose, éosinophilie, accroissement réel et diminution apparente des polynucléaires, le scarlatineux secondairement infecté se comporte ensuite comme un suppurant. Rien de plus naturel : l'apparition du pus amène avec elle sa formule propre, hyperleucocytose et polynucléose excessives.

2° *Scarlatine normale; oreillons intercurrents* (obs. VIII ci-dessus). Forme moyenne, T^{re} max. 39°,5. Au 28e jour, apparition d'oreillons bilatéraux; pas d'orchite. Les oreillons ont disparu après 8 jours.

Examen du sang.

TEMPS ÉCOULÉ DEPUIS LE DÉBUT	LEUCOCYTOSE TOTALE	POURCENTAGE			CHIFFRES ABSOLUS			OBSERVATIONS
		POLYNUCLÉAIRES	MONONUCLÉAIRES	ÉOSINOPHILES	POLYNUCLÉAIRES	MONONUCLÉAIRES	ÉOSINOPHILES	
3 jours	20 000	85	14	1	17000	2 800	200	Scarlat. seule
8 —	5 500	67	25	8	3 685	1 375	440	—
29 —	7 000	42	57	1	2 940	3 990	70	Scarl. av. or.
32 —	»	47	52	1	»	»	»	—

On voit que les oreillons relèvent un peu le nombre total des globules blancs. Cette augmentation paraît porter uniquement sur les mononucléaires, suivant la règle chez les ourliens; d'où, pourcentage des polynucléaires très abaissé et corrélativement mononucléose absolue et relative.

3° *Scarlatine avec néphrite grave.* — T^re^ initiale 40°; la fièvre tombe au 5e jour; éruption très vive. Au 6e jour, néphrite aiguë, persistant pendant deux mois et demi: albuminurie abondante, hématurie légère, cylindrurie, anasarque, délire passager, amaurose transitoire.

Guérison.

Formule hémo-leucocytaire.

TEMPS ÉCOULÉ DEPUIS LE DÉBUT	LEUCOCYT. TOTALE	POLYNUCLÉAIRES	MONONUCLÉAIRES	ÉOSINOPHILES	OBSERVATIONS
Obs. XV. 3 jours	25 000	83	16	1	Scarlatine
9 —	»	72	20	8	Néphrite scarl.
19 —	5 000	65	32	3	—
25 —	»	68	27	5	—
40 —	»	60	37	3	—
6 mois	»	71	28	1	Guérison

Il est intéressant de constater qu'ici la réaction en polynucléose fut persistante; à aucun moment, pendant ou après la maladie, le pourcentage des polynucléaires ne descendit au-dessous de la normale. Faut-il attribuer cette exception à l'infection secondaire du rein par le streptocoque?

4° *Scarlatine mortelle.* — Début solennel : frissons ; vomissements alimentaires, bilieux, porracés : diarrhée tenace, selles vertes ; éruption lie de vin. T^re^ de 40° à 40°,5 au 3e jour.

Numération du sang prélevé 2 heures avant la mort.

LEUCOCYT. TOTALE	POLYNUCLÉAIRES	LYMPHOCYTES	MONONUCL. MOYENS	MONONUCL. GRANDS	INTERMÉDIAIRES	ÉOSINOPHILES	FORMES NON CLASSÉES
25 000	40	6	15	2	2	1	34

On constate ici un nombre considérable de « formes non classées ». Ce sont des leucocytes qu'il est impossible de ranger avec certitude dans les polynucléaires ou les mononucléaires moyens ; noyau très colorable, se présentant généralement sous forme d'une masse centrale donnant naissance à des prolongements, la plupart largement implantés, en nombre variable ; on trouve des aspects mûriformes, en rosaces irrégulières, en haltères, en marteau. Cette observation est intéressante, parce que d'une part on ne retrouve rien de semblable dans les scarlatines non mortelles ; parce que, d'autre part, M. Besredka[1] signale des formes analogues (sous le nom de formes intermédiaires, désignation attribuée depuis à d'autres éléments) chez les diphthériques qui succombent malgré le secours du sérum. Dans ces conditions, il y a lieu de se demander si un sérum antiscarlatineux spécifique serait plus efficace vis-à-vis des formes malignes que ne le fut le sérum antidiphthérique dans les quelques faits observés par M. Besredka.

A un autre point de vue cette constatation mérite qu'on s'y arrête. Elle démontre l'existence indéniable chez l'homme, au moins à l'état pathologique, de formes de transition entre les polynucléaires et les mononucléaires[2]. Rien donc n'auto-

1. Besredka, La leucocytose dans la diphthérie (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1898, p. 339).
2. L'existence de ces formes de passage chez l'homme est très discutée. Voir à ce sujet Jolly. Sur les numérations des globules blancs (*Arch. de méd. expérim.*, 1896).

rise à ne pas admettre que ces formes puissent dériver l'une de l'autre : et les propriétés physiologiques des unes et des autres étant essentiellement différentes, il est bien probable que le leucocyte se fixe sous telle ou telle d'entre elles suivant le but actuel qui lui est dévolu. L'organisme peut-il amener ses défenseurs à l'état de polynucléaires, organites efficaces contre le virus scarlatineux, il est sûr de la victoire; est-il incapable d'y parvenir, pour une raison qui nous échappe, la défense ne se fait point; c'est la défaite, malgré l'hyperleucocytose totale, la majeure partie des défenseurs étant incapables de revêtir les qualités utiles à la tâche qui leur incombe.

En résumé : A. Dans la scarlatine d'évolution régulière on peut caractériser ainsi la courbe hémo-leucocytaire.

Première période (premier septénaire) : hyperleucocytose totale très marquée, polynucléose excessive; mononucléose modérée (exagération réelle, diminution apparente des mononucléaires); éosinophiles d'abord normaux, puis accrus de manière considérable.

Deuxième période (deuxième septénaire) : hyperleucocytose modérée; mononucléose; éosinophilie légère; polynucléose (augmentation réelle, diminution apparente des polynucléaires); croisement des courbes de pourcentage des polynucléaires et des mononucléaires.

Troisième période : tous les éléments tendent vers la normale, les éosinophiles restant au-dessus.

Ultérieurement, la mononucléose réapparaît (ou se maintient suivant les cas); après quelques mois on la constate de manière à peu près constante. A ce moment les éosinophiles ont repris leur taux normal.

Il reste bien entendu d'ailleurs que cette formule est toute schématique, et se plie à des caprices individuels extrêmement étendus[1].

B. L'adéno-phlegmon, la néphrite aiguë relèvent ou

1. Dans ses grandes lignes, l'évolution des globules blancs dans la scarlatine est analogue à l'évolution des mêmes éléments dans la fièvre typhoïde, suivant les recherches de M. Stiénon (cité par Besredka, *loc. cit.*).

maintiennent la polynucléose; les oreillons exagèrent au contraire la mononucléose de la deuxième période.

Dans un cas mortel il y eut hyperleucocytose sans polynucléose, le sang renfermant un grand nombre de formes de passage entre les polynucléaires et les mononucléaires.

Intéressants au point de vue théorique, les résultats précédents ne comportent point d'application pratique immédiate. La plupart des maladies infectieuses actuellement étudiées s'accompagnent dès le début d'hyperleucocytose polynucléaire; la scarlatine rentre dans la règle commune, et par suite l'examen de sa formule leucocytaire, dans les premiers jours, ne peut servir au diagnostic différentiel. Un peu plus tard survient l'augmentation des éosinophiles; ce caractère revêt quelque importance, en raison de cette observation faite antérieurement, que dans la plupart des infections au contraire les éosinophiles diminuent ou disparaissent; leur multiplication, constatée au cœur d'une maladie fébrile, constitue donc un gros appoint en faveur de la scarlatine, appoint qui n'est pas négligeable dans les cas douteux, si fréquents au cours des épidémies.

Rappelons encore que la persistance de la polynucléose doit faire craindre l'apparition ultérieure d'une complication, néphrite surtout; que la présence de formes anormales, indécises, en quantité considérable, est un indice très défavorable, sinon le signal d'une issue fatale.

IV

FORMULE HÉMO-LEUCOCYTAIRE DES OREILLONS

PAR

M. E. SACQUÉPÉE

Médecin aide-major de 1re classe,
Chef du Laboratoire militaire de bactériologie de Rennes.

Maladie infectieuse, les oreillons ne sauraient échapper à la loi générale qui préside aux variations des éléments cellulaires du sang vis-à-vis des infections.

Les globules blancs sont modifiés à la fois dans leur nombre absolu et dans le rapport des différentes variétés entre elles.

Toutes les observations dont il sera question ici ont trait à des sujets jeunes âgés de 21 à 23 ans. Le nombre absolu des globules blancs varie chez eux à l'état normal de 5 000 à 8 000 par millimètre cube; la formule hémo-leucocytaire moyenne est la suivante :

Nombre absolu des leucocytes par millimètre cube : 5 000 à 8 000. Pourcentage :

Polynucléaires	60
Lymphocytes	9
Mononucléaires moyens	26
— grands	1,5
Intermédiaires	1
Éosinophiles	2,5

Il y a lieu d'étudier successivement deux groupes :

1° Les oreillons sans orchite ;

2° Les oreillons avec orchite.

1° Oreillons sans orchite. — Les résultats obtenus sont entièrement consignés dans le tableau suivant :

Tableau I. — **Chiffres relatifs** (pourcentage) **des différentes variétés de globules blancs (oreillons sans orchite).**

Nos	TEMPS ÉCOULÉ DEPUIS LE DÉBUT	CHIFFRES ABSOLUS	POLYNUCLÉAIR.	LYMPHOCYTES	MONONUCLÉAIR. moyens	MONONUCLÉAIR. grands	INTERMÉDIAIRES	ÉOSINOPHILES
I	2 jours.	12 500	25	20	53	»	»	2
»	10 —	»	39	15	39	»	6	1
»	15 —	9 000	30	20	47	»	»	3
»	20 —	»	50	12	30	»	»	3
II	3 —	»	16	21	60	»	»	3
»	15 —	»	48	15	33	»	»	4
»	20 —	8 000	36	13	40	»	9	2
III	2 —	»	48	18	23	8	3	»
»	5 —	12 000	48	15	33	»	4	»
IV	2 —	»	54	15	24	6	1	»
V	2 —	9 000	38	21	30	5	6	»
»	10 —	8 100	55	20	24	»	»	1
VI	3 —	»	51	5	33	4	3	4
VII	2 —	13 600	56	7	36	»	»	1
VIII	2 —	10 000	58	5	36	»	»	1
»	15 —	10 000	62	14	21	»	»	3
IX	3 —	8 000	68	7	25	»	»	»
X	3 —	»	51	19	30	»	»	»
»	10 —	7 800	54	18	28	»	»	»
XI	3 —	12 000	57	6	34	»	»	3
»	20 —	8 000	63	16	20	»	»	1
»	25 —	7 000	68	11	19	»	»	2
XII	13 —	12 000	62	11	26	»	»	1
XIII	5 —	12 000	59	10	27	»	1	3
»	20 —	6 000	63	8	28	»	»	1
XIV	5 —	»	50	15	35	»	»	»
»	10 —	8 500	45	8	46	»	»	1
»	20 —	7 000	71	3	26	»	»	»
XV	5 —	10 000	62	12	23	2	1	»

A la lecture de ce tableau, on constate que le nombre absolu des globules blancs est peu augmenté, le chiffre le plus élevé est de 13 600 (obs. VI) ; en général on trouve de 8 000 à 12 000 globules, c'est-à-dire un quart environ de plus qu'à l'état normal. La leucocytose est modérée, plus mar-

quée d'ailleurs au début de l'affection, ce qu'il était facile de prévoir.

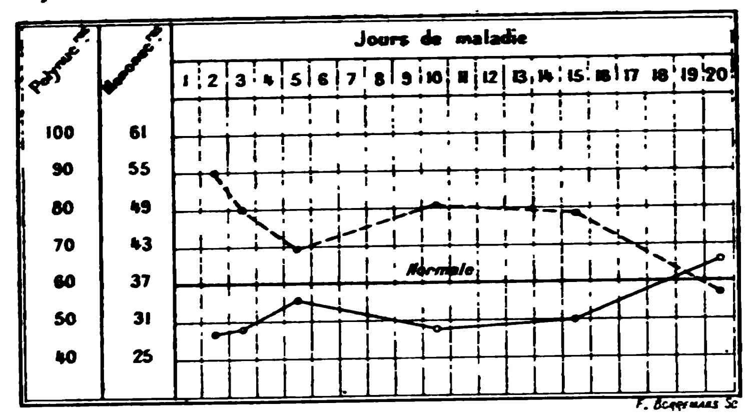


Fig. 1. — *Chiffres relatifs* (pourcentage) des polynucléaires et des mononucléaires (total des lymphocytes, mononucléaires grands et moyens, et intermédiaires) au cours des *oreillons sans orchite* (moyenne des différentes numérations). Le gros trait plein indique la moyenne des sujets normaux. En trait plein les polynucléaires, en pointillé les mononucléaires.

Beaucoup plus intéressante est l'étude des modifications qualitatives. Contrairement à ce qui se passe dans la grande majorité des maladies infectieuses, l'ourlien ne réagit pas nécessairement en polynucléose. Le chiffre relatif des polynucléaires est abaissé au profit des mononucléaires. Sauf exception, la formule des oreillons s'exprime par la prédominance des mononucléaires : moyens, grands ou petits.

On peut ainsi voir tomber très bas le pourcentage des polynucléaires : 16 (obs. II), 25 (obs. I); couramment on trouve de 40 à 50 p. 100. Si l'on songe que le pourcentage normal atteint 60, on voit que la chute est très marquée.

Les mononucléaires subissent des oscillations inverses.

Presque toujours leur augmentation porte uniquement sur les lymphocytes et les mononucléaires moyens : de 9 p. 100, les lymphocytes passent à 21 (obs. II, V), à 20 ; de 32,5 p. 100 les mononucléaires moyens s'élèvent à 53 (obs. II), à 47, à 46.

La balance se fait donc entre polynucléaires et mononucléaires. Les autres formes : intermédiaires, éosinophiles, ne paraissent guère intéressées régulièrement.

C'est d'ordinaire dès le premier jour que les modifications qualitatives présentent leur maximum de netteté. Dans la suite elles s'atténuent, le sang reprenant peu à peu sa composition normale. Néanmoins cette rééquilibration n'est pas régulièrement progressive, subit des arrêts et même des retours en sens inverse; les polynucléaires par exemple donnent au pourcentage (obs. I), 25, le 3e jour; 39, le 9e jour; le 30, 14e jour; 50, le 29e jour. Mêmes constatations aux observations II, XIV. La cause de ces irrégularités nous échappe.

Le tracé 1 met bien en évidence les résultats énoncés ci-dessus. La prédominance des mononucléaires est frappante.

Aucune forme leucocytaire nouvelle d'ailleurs ne vient illustrer ces curieuses altérations. Tous les globules blancs observés appartiennent aux formes rencontrées normalement dans le sang humain; on n'y découvre aucun élément spécial.

Il y a lieu de se demander maintenant quelles sont les variations du nombre absolu dans chaque variété de leucocytes; pour simplifier, nous limiterons les recherches aux trois éléments prédominants : polynucléaires, lymphocytes, mononucléaires moyens.

Normalement on trouve par millimètre cube, en moyenne, à l'âge qui nous intéresse :

Polynucléaires.	3 900
Lymphocytes.	585
Mononucléaires moyens.	1 690

A côté de ces chiffres, il faut maintenant enregistrer le nombre des globules blancs de chaque variété dans les cas où les numérations qualitative et quantitative ont été faites toutes deux. (Tableau II.)

La lecture de la première colonne du tableau fournit un résultat curieux. Contrairement à ce qu'aurait pu faire croire le simple pourcentage, le nombre des polynucléaires est augmenté dans plus de la moitié des cas; parfois même l'augmentation est très sensible et peut doubler le chiffre normal moyen (obs. VI, 2e jour, 7 616 polynucléaires par millimètre

Tableau II. — **Chiffres absolus par millimètre cube des différentes variétés de globules blancs (oreillons sans orchite).**

NUMÉROS	TEMPS ÉCOULÉ DEPUIS LE DÉBUT	POLYNUCLÉAIRES	LYMPHOCYTES	MONONUCLÉAIRES MOYENS
I	2 jours.	3125	2500	9125
»	15 —	2700	1800	4230
II	29 —	2880	1040	3200
III	5 —	5760	1800	3900
V	2 —	3420	1890	2700
»	10 —	4455	1620	1944
VI	2 —	7616	852	4896
VIII	2 —	5800	500	3600
»	15 —	6200	1400	2100
IX	3 —	5440	560	2000
X	10 —	3780	1260	1960
XI	43 —	6840	720	4080
»	20 —	5040	1280	1600
»	25 —	4760	770	1330
XII	3 —	7440	1320	3220
XIII	5 —	7080	1200	3120
»	20 —	3780	480	1680
XIV	10 —	3825	680	3910
»	20 —	4970	210	1820
XV	5 —	6100	1200	2300

cube). Mais le plus souvent la polynucléose reste modérée et n'acquiert pas à beaucoup près l'importance qui lui revient dans maintes infections. Les polynucléaires paraissent être moins appelés que d'autres formes leucocytaires par les oreillons sans orchite.

Beaucoup plus intéressantes sont les oscillations des mononucléaires petits ou moyens. Les lymphocytes (2e colonne) sont à peu près constamment augmentés aux diverses périodes de l'affection, surtout au début. Leur nombre absolu peut être presque quadruplé : du chiffre normal moyen, 585, leur taux s'élève à 2500 (obs. I, 2 jours), 1890 (obs. V, 2 jours), il est très souvent au-dessus de 1200.

Les mononucléaires moyens varient dans le même sens. Leur nombre augmente parfois dans des proportions considérables; du chiffre normal moyen, 1690, ils s'élèvent à

9125 (obs. I, 2e jour), 4896 (obs. VI). Dans la moitié des cas on en compte plus de 3000, chiffre très élevé.

Une courbe comparative (tracé 2) indique les oscilla-

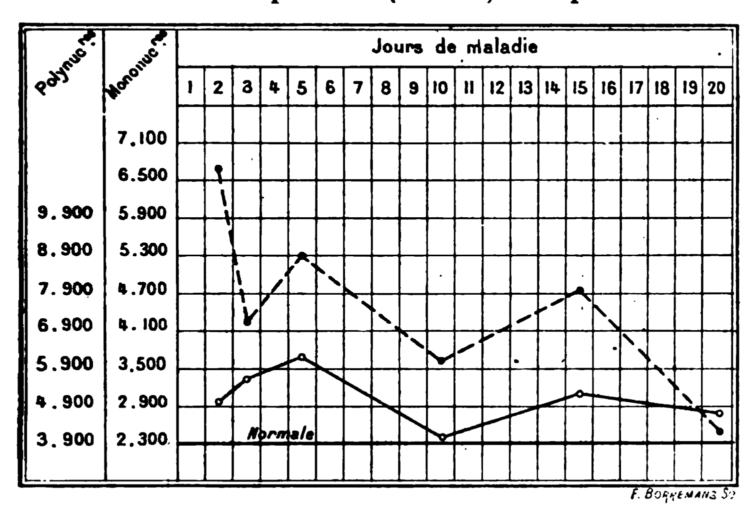


Fig. 2. — *Nombre absolu* des polynucléaires et des mononucléaires (total des lymphocytes, des mononucléaires moyens et grands, et des intermédiaires) au cours des *oreillons sans orchite* (moyenne des différentes numérations). Le gros trait plein horizontal indique la moyenne chez les sujets normaux. En trait plein les polynucléaires; en pointillé les mononucléaires.

tions par millimètre cube des mononucléaires (grands et moyens, lymphocytes et formes intermédiaires) et des polynucléaires.

Cette figure met bien en évidence les particularités de la leucocytose dans les oreillons sans orchite : polynucléose modérée, mononucléose beaucoup plus accusée.

D'ailleurs les différentes modifications : hyperleucocytose totale, exagération des diverses formes de globules blancs, sont en général plus accusées dans les formes les moins bénignes, avec fièvre assez élevée, 38° à 39°, et gonflement parotidien bi-latéral; mais cette règle n'a rien d'absolu, et il est impossible d'établir un parallélisme étroit entre le degré de déséquilibre leucocytaire et la gravité de la maladie.

2° Oreillons avec orchite. — Dans cinq observations le

testicule fut fortement touché; orchite bilatérale (1 cas) ou unilatérale (4 cas). Dans un 6e cas, il y eut congestion de la glande séminale sans tuméfaction.

L'étude des leucocytes du sang a donné les résultats suivants :

TABLEAU III. — **Pourcentage des variétés de leucocytes (oreillons avec orchite).**

NUMÉROS	TEMPS ÉCOULÉ DEPUIS LE DÉBUT DES OREILLONS	TEMPS ÉCOULÉ DEPUIS LE DÉBUT DE L'ORCHITE	LEUCOCYT. TOTAUX	POLYNUCLÉAIRES	LYMPHOCYTES	MONONUCL. MOYENS	MONONUCL. GRANDS	INTERMÉDIAIRES	ÉOSINOPHILES
XVI	3 jours.	»	10000	43	20	31	3	2	1
»	5 —	1 jour.	12000	70	9	21	»	»	»
»	8 —	4 jours. Orchite doub.	18000	72	7	20	»	»	1
XVII	3 —	2 jours.	11000	70	7	22	»	»	1
XVIII	3 —	»	»	36	15	48	»	»	1
»	7 —	1 jour.	»	64	10	24	»	1	1
XIX	10 —	2 jours.	13000	65	8	24	1	1	1
XX	8 —	3 jours.	»	70	4	26	»	»	»
XXI	10 —	Congest. test. 1 jour.	7000	64	5	29	1	»	1

Ce tableau diffère profondément des précédents : la leucocytose totale peut être très élevée, elle atteignait **18 000** chez l'ourlien atteint d'orchite double.

Le fait le plus saillant est la prédominance des polynucléaires; le pourcentage normal, 60, est constamment dépassé de 4 à 12 unités. Au contraire le chiffre relatif des mononucléaires s'abaisse, l'amoindrissement étant plus sensible sur les formes moyennes que sur les lymphocytes.

Deux ourliens atteints d'orchite, l'un aux 5e et 8e jours (obs. XVI), l'autre au 7e jour (obs. XVIII), avaient subi antérieurement un premier examen du sang. On voit que dès l'apparition de l'orchite, la formule s'est complètement transformée : prédominance des mononucléaires au début, pendant la phase purement parotidienne, prédominance des polynucléaires dès qu'apparaît la localisation testiculaire. On ne saurait illustrer de manière plus manifeste la perturba-

tion profonde imprimée aux réactions organiques par la complication génitale.

A ne considérer en effet que les chiffres relatifs des polynucléaires et des mononucléaires, la formule des oreillons simples et celle des oreillons avec orchite sont exactement inverses. Dans le premier cas la défense paraît se faire par

FIG. 3. — *Chiffres relatifs* (pourcentage) des polynucléaires et des mononucléaires (total des différentes formes) au cours des *oreillons avec orchite*. Les chiffres se rapportent à *l'observation XVI : A*) 1° orchite ; *B*) 2° orchite. Le gros trait plein horizontal indique la moyenne normale. En trait plein les polynucléaires ; en pointillé les mononucléaires.

les mononucléaires ; dans le second, c'est l'appel des polynucléaires qui entre en jeu (voir le tracé 3).

Les deux exemples précités montrent en outre qu'au début, la formule hémo-leucocytaire des ourliens destinés à l'orchite ne diffère point de celle constatée chez les ourliens qui évoluent sans complications. On ne peut donc escompter d'avance, d'après l'examen des globules blancs du sang, l'apparition ultérieure d'une localisation testiculaire.

Reste maintenant à étudier les oscillations de chaque variété de globules blancs. Comme précédemment nous limiterons la recherche aux polynucléaires, aux lymphocytes et aux mononucléaires moyens. Les chiffres obtenus sont consignés dans le tableau IV.

Ce tableau démontre que l'hyperleucocytose est surtout commandée par l'augmentation des polynucléaires. En ne

TABLEAU IV. — **Nombre absolu de chaque variété de globules blancs par millim. cube dans les oreillons avec orchite.**

Nos	TEMPS ÉCOULÉ DEPUIS LE DÉBUT DES OREILLONS	TEMPS ÉCOULÉ DEPUIS LE DÉBUT DE L'ORCHITE	POLYNUCLÉAIRES	MOYENS LYMPHOCYTES	MONONUCLÉAIRES
XVI	3 jours.	»	4 300	2 000	3 100
»	5 —	1 jours.	8 400	1 080	2 520
»	8 —	4 —	12 960	1 260	3 600
	4 —	1 jour. orch. d.			
XVII	3 —	2 jours.	7 700	770	2 420
XIX	10 —	2 —	8 450	1 040	3 120
XXI	10 —	1 —	4 480	350	2 030

tenant compte que des numérations faites après l'apparition de l'orchite, on voit que le nombre moyen normal (3 900) est singulièrement dépassé; le chiffre absolu s'élève à 12 960, dans l'orchite double; le chiffre le plus bas est 7 700.

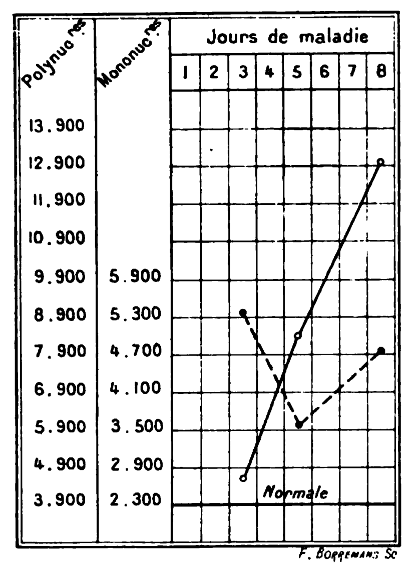


FIG. 4. — *Nombre absolu* des polynucléaires et des mononucléaires (total des différentes formes) au cours des *oreillons avec orchite*. Les chiffres se rapportent à *l'observation XVI : A*) 1° orchite; *B*) 2° orchite. Le gros trait plein horizontal indique la moyenne normale. En trait plein les polynucléaires; en pointillé les mononucléaires.

Il n'en faut pas conclure d'ailleurs, contrairement à ce que pourrait faire croire la numération comparative, que le chiffre des mononucléaires s'abaisse, ce qui impliquerait une destruction immédiate de ces éléments, singulièrement augmentés dans la phase préorchitique des oreillons. Le chiffre absolu des mononucléaires reste élevé, aussi élevé que chez les ourliens qui échappent à l'orchite; le chiffre normal moyen des mononucléaires moyens, le chiffre normal moyen des lymphocytes sont constamment dépassés et parfois de beaucoup. La polynucléose masque la mononucléose, mais celle-ci n'en existe pas moins (tracé 4).

Il convient de remarquer toutefois que la polynucléose demeure le fait caractéristique de la phase orchitique des oreillons. Pourquoi cette transformation inattendue de la réaction leucocytaire? Intoxication massive par les poisons ourliens, réaction organique spéciale devant l'atteinte du testicule, infection secondaire surajoutée causant l'orchite, toutes ces hypothèses peuvent être soutenues et aucune ne peut être démontrée, aussi longtemps que le microbe spécifique des oreillons nous restera inconnu.

En résumé : 1° Les oreillons sans orchite s'accompagnent d'ordinaire d'une hyperleucocytose modérée dans son chiffre, mais remarquable dans ses détails : l'augmentation des globules blancs porte en effet sur les mononucléaires (formes moyennes et lymphocytes) avec ou sans participation, d'ailleurs légère, des polynucléaires;

2° L'apparition d'une orchite change la formule pré-existante. Elle laisse intacts les mononucléaires, mais elle provoque une augmentation considérable des polynucléaires.

V

PERSISTANCE DU DÉSÉQUILIBRE HÉMO-LEUCOCYTAIRE A LA SUITE DES INFECTIONS

PAR

M. E. SACQUÉPÉE

Médecin aide-major de 1re classe.
Chef du Laboratoire militaire de bactériologie de Rennes.

On sait que les maladies infectieuses s'accompagnent de modifications profondes du sang. Les globules blancs en particulier, subissent des variations quantitatives (nombre) et qualitatives (prédominance de telle ou telle variété de leucocytes). La loi paraît générale; aucune n'y échappe parmi toutes les infections étudiées à ce point de vue.

D'ailleurs, si le déséquilibre de la formule hémo-leucocytaire est constant, la formule pathologique varie suivant les cas : polynucléose dans la plupart des maladies : pneumonie, diphtérie; mononucléose dans la variole, la malaria, les oreillons. En maintes circonstances encore, le tableau change suivant les périodes de l'affection; polynucléose d'abord, mononucléose ensuite (fièvre typhoïde, scartine).

Ces formules établies, il y a lieu de se demander si le sang reprend sa teneur leucocytaire normale une fois l'infection éteinte; ou si au contraire, le trouble leucocytaire survit à la cause qui l'a provoqué.

Dans ce but on a examiné le sang de sujets autrefois atteints de maladies diverses, quelques mois ou plusieurs nnées après la guérison. Les résultats de cette étude sont consignés dans la note qui suit.

On tiendra compte seulement des altérations qualitatives, le nombre absolu de globules blancs ne subissant que des variations peu étendues.

Une difficulté se présente dès l'abord. Ces numérations étant purement comparatives, il faut les rapporter à une formule considérée comme normale. Or, les chiffres donnés par les différents auteurs sont très variables ; le pourcentage des polynucléaires, par exemple, atteint 75 pour les uns, alors que pour d'autres, il ne dépasse point 60.

Toutes nos recherches étant faites sur des sujets âgés de 21 à 23 ans, il nous suffit d'établir la formule hémoleucocytaire normale correspondant à cet âge. On prend dix sujets normaux, exempts de tout passé pathologique et de toute tare actuelle appréciable, vaccinés sans succès six mois auparavant; la moyenne des dix numérations donne les chiffres suivants :

Polynucléaires	60
Lymphocytes	9
Mononucléaires moyens	26
— grands	1,5
Formes intermédiaires	1
Éosinophiles	2,5

Les écarts individuels sont minimes; le pourcentage des polynucléaires varie de 58 à 63.

Le chiffre des polynucléaires paraîtra, sans doute, un peu faible : cela tient à l'âge des sujets.

Bien que des numérations exactes n'aient pas encore été faites dans ce but, bien que la démonstration soit difficile en raison des nombreux troubles qui interviennent de l'enfance à la vieillesse, on sait cependant que le chiffre des polynucléaires est relativement moins élevé chez l'enfant que chez le vieillard; il est probable que leur nombre augmente avec l'âge. Les hommes soumis à notre examen étaient relativement jeunes.

A titre de renseignement, il n'est pas sans intérêt de relever la formule leucocytaire moyenne chez des sujets également normaux, âgés de 25 à 27 ans :

Polynucléaires	62 (58 à 66)
Lymphocytes	8
Mononucléaires moyens	26
— grands	1
Formes intermédiaires	1
Éosinophiles	2

Malgré l'écart peu marqué de l'âge moyen (22 à 26 ans), le pourcentage des polynucléaires est plus élevé dans le second groupe (62) que dans le premier (60).

1° VACCINE ET VARIOLE. — Dix sujets *vaccinés avec succès* six mois auparavant, d'ailleurs normaux, présentent les formules suivantes :

Nos	POLYNUCLÉAIRES	LYMPHOCYTES	MONONUCL. MOYENS	MONONUCL. GRANDS	INTERMÉDIAIRES	ÉOSINOPHILES
1	42	4	38	2	8	6
2	42	7	38	3		5
3	47	6	37	2	5	3
4	53	7	34	2	3	1
5	54	8	30	1	5	2
6	55	6	31	3	2	3
7	57	5	30	2	5	1
8	58	5	30	2	4	1
9	60	7	30	1	2	2
10	62	5	30	3	»	»
Moyennes	53	6	32,5	2	4	2,5

Chez trois hommes seulement (nos 8, 9, 10), la formule est sensiblement normale. Chez tous les autres, on constate un abaissement relatif du pourcentage des polynucléaires, parfois très prononcé; ce pourcentage pouvant descendre jusqu'à 42, en diminution de 18 unités sur la normale. Les lymphocytes varient d'ordinaire dans le même sens, de 4 à 8 au pourcentage.

L'accroissement correspondant porte presque en entier sur les mononucléaires moyens dont le chiffre varie de 30 à 38 : souvent aussi les formes intermédiaires sont accrues en proportions variables.

Après six mois l'équilibre hémo-leucocytaire des sujets vaccinés avec succès est loin d'être rétabli.

Un homme de 22 ans avait été *variolé* à l'âge de 7 ans et vacciné sans succès six mois avant l'examen; aucune tare présente, aucun incident pathologique passé en dehors de la variole.

L'examen du sang donne :

	POLYNU-CLÉAIRES	LYMPHO-CYTES	MONONUC. MOYENS	MONONUC. GRANDS	INTERMÉ-DIAIRES	ÉOSINO-PHILES
Variole.	54	4	36	4	»	2

formule qui s'écarte sensiblement de la normale. Chez cet homme, après 15 ans, le déséquilibre provoqué par la variole n'est point encore disparu.

2° Scarlatine. — Les sujets scarlatineux soumis à l'examen comprennent deux groupes :

A. *Scarlatineux guéris depuis un an*; l'étude du sang donne :

N°s	POLYNU-CLÉAIRES	LYMPHO-CYTES	MONONUCL. MOYENS	MONONUCL. GRANDS	INTERMÉ-DIAIRES	ÉOSINO-PHILES
1	49	6	38	3	2	2
2	54	8	32	2	2	2
3	59	7	31	1	2	»
Moyennes	54	7	34	2	2	1

B. *Scarlatineux guéris depuis 4 à 8 mois :*

N°s	POLYNU-CLÉAIRES	LYMPHO-CYTES	MONONUCL. MOYENS	MONONUCL. GRANDS	INTERMÉ-DIAIRES	ÉOSINO-PHILES
1	44	5	45	3	3	1
2	49	6	33	3	6	3
3	50	6	35	1	5	3
4	53	4	32	3	4	4
5	53	6	31	1	4	5
6	54	8	32	2	3	1
7	55	6	34	1	4	»
8	57	5	31	2	2	2
9	57	4	29	3	4	3
10	59	10	24	2	3	2
Moyennes	53	6	32,5	2	4	2,5

Après un an comme après quelques mois l'équilibre leucocytaire chez les scarlatineux n'est pas rétabli. La formule se rapproche sensiblement de celle que l'on peut constater très souvent au jour où les malades quittent l'hôpital après 40 jours d'isolement.

D'une manière à peu près constante, les polynucléaires sont moins nombreux qu'à l'état normal, le pourcentage moyen se trouvant diminué de six unités. Les chiffres observés sont parfois très faibles : 44, 49 p. 100.

Le nombre des lymphocytes est également un peu abaissé.

Inversement le chiffre relatif des autres variétés de mononucléaires reste supérieur à la normale, l'augmentation se montrant particulièrement sensible sur les mononucléaires moyens : leur chiffre peut monter à 45.

Le nombre des éosinophiles est normal, malgré l'augmentation de ces éléments pendant une période de la scarlatine en évolution.

Tous les faits rapportés ci-dessus ont trait à des formes moyennes ou graves de scarlatine non compliquées de *néphrite*. Une seule fois on vit évoluer cette localisation dangereuse ; six mois après la guérison, la formule différait totalement des cas précédents.

POLYNUCLÉAIRES	LYMPHOCYTES	MONONUCL. MOYENS	MONONUCL. GRANDS	INTERMÉDIAIRES	ÉOSINOPHILES
71	4	22	1	1	1

C'est-à-dire que chez le seul malade atteint de néphrite, il y eut exagération des polynucléaires, à l'inverse de ce qui se voit d'ordinaire. D'ailleurs, à aucun moment de l'affection, on n'avait pu constater de réaction en mononucléose. Cette observation, étant isolée, demande confirmation.

3° Maladies diverses. — Relevons maintenant sans commentaires quelques cas isolés, trop peu nombreux pour imposer une conclusion :

CAS	POLYNUCLÉAIRES	LYMPHOCYTES	MONONUCL. MOYENS	MONONUCL. GRANDS	INTERMÉDIAIRES	ÉOSINOPHILES
A) Fièvre typhoïde 5 ans auparavant.	51	8	33	2	2	4
B) Pneumonie : I après 6 mois. . .	55	6	34	2	»	3
— II — 1 an. . . .	63	10	20	2	3	2
— III — 1 an. . . .	53	5	38	1	2	1
— IV — 2 ans.. . .	51	6	36	2	3	2

Ici encore mononucléose dans la plupart des cas.

En résumé, les troubles de l'équilibre hémo-leucocytaire survivent à la maladie qui les a provoqués. Le déséquilibre est encore manifeste après six mois chez les sujets vaccinés avec succès, après un an chez les scarlatineux.

Chez les uns comme chez les autres, on constate un abaissement relatif des polynucléaires et des lymphocytes, avec augmentation du nombre des mononucléaires moyens.

On n'a pu faire jusqu'ici d'observations à plus longue échéance.

Il est possible que en maintes circonstances, ce déséquilibre persistant en faveur des mononucléaires soit le témoin de l'immunité acquise ; mais pareille interprétation ne saurait être généralisée, attendu que certaines infections, comme la variole et les oreillons, réagissent d'emblée en mononucléose.

VI

ÉTUDE HISTOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE MILIAIRE DU PHARYNX

PAR MM.

E. GAUCHER et **LACAPÈRE**

Professeur agrégé. Médecin de l'hôpital Saint-Antoine.

Interne des hôpitaux.

(PLANCHE IV.)

La localisation de l'infection tuberculeuse à la muqueuse pharyngienne peut se produire dans différentes conditions : Quelquefois la tuberculose pharyngée fait partie de l'évolution d'une tuberculose aiguë généralisée à forme granulique. Dans ce cas la pharyngite tuberculeuse n'est qu'une des manifestations de l'infection générale, bien qu'elle puisse, par l'intensité de ses signes, accaparer dans certains cas toute l'attention.

Ordinairement la tuberculose du pharynx survient au cours d'une tuberculose chronique et revêt en général une marche aiguë ou subaiguë. C'est sous cette forme, décrite par Isambert[1] sous le nom de tuberculose miliaire aiguë du pharynx, qu'on la rencontre le plus souvent.

Nous apportons ici une observation de cette dernière forme, suivie d'un examen histologique détaillé; ce que nous nous proposons d'étudier plus particulièrement, c'est le mode d'infection de la muqueuse, la pathogénie de la lésion pharyngée, en basant cette étude sur les données anatomo-pathologiques.

Il existe trois voies différentes par lesquelles peut pénétrer le bacille tuberculeux :

1° La voie directe; dans ce cas le microorganisme pénètre à la suite d'une effraction de la muqueuse. De cette façon

1. ISAMBERT, *Ann. des mal. de l'oreille et du larynx*, 1875

prennent naissance les ulcérations tuberculeuses chroniques du pharynx, bien différentes de la tuberculose miliaire pharyngée. C'est encore à la pénétration directe du bacille qu'il faut peut-être rattacher la forme de tuberculose aiguë du pharynx décrite par Krishaber[1], Barth[2], sous le nom de folliculite tuberculeuse aiguë. Ici l'infection se localise aux follicules clos semés dans la muqueuse pharyngée, et les connexions de ces follicules clos avec les canaux d'excrétion des glandes permettent de supposer que le bacille tuberculeux remontant les canaux a pu traverser leur épithélium, peut-être altéré déjà par une angine banale.

2° L'infection peut se faire par voie sanguine, et c'est le mode d'infection le plus généralement admis, que l'angine ne soit qu'une manifestation d'une granulie ou qu'elle apparaisse au cours d'une tuberculose chronique. En réalité il nous semble que, si ce mode d'infection est indiscutable dans le premier cas, il est exceptionnel dans le deuxième, dans le cas de tuberculose miliaire du pharynx apparaissant au cours d'une bacillose avérée.

C'est ici que nous attirons l'attention sur le troisième mode d'infection : la voie lymphatique.

3° La voie lymphatique nous paraît le mode le plus fréquent de l'infection du pharynx. Cette infection succède alors à une ulcération tuberculeuse chronique du pharynx ou du voile du palais, qui, dans la plupart des cas, passe inaperçue tant que la dissémination au pharynx ne s'est pas produite et que la douleur n'a pas attiré l'attention de ce côté.

Dans un grand nombre d'observations nous avons, en effet, relevé ce point intéressant qu'il existait, à côté des granulations miliaires, une ulcération, le plus souvent unique, de petite taille, que les auteurs considèrent comme due au ramollissement et à l'excavation précoces d'une des granulations.

Nous sommes au contraire portés à croire qu'il s'agit là d'une ulcération tuberculeuse chronique, d'où irradient les

1. Krishaber, Une observation rapportée *in Thèse* Sourris, 1877.
2. Barth, *Thèse* de Paris, 1880.

bacilles, qui déterminent une infection ultérieure de tout le pharynx par voie lymphatique, cette infection évoluant alors d'une façon aiguë ou subaiguë.

Les examens histologiques, qui accompagnent les observations dont nous parlons, montrent une évolution avancée des follicules tuberculeux entourant l'ulcération, tandis que les granulations disséminées sur la muqueuse pharyngée paraissent plus récentes. Les premiers sont caséeux, les autres ne présentent que rarement des cellules géantes : ce sont des follicules de début.

Le cas que nous rapportons ici est tout à fait analogue. L'examen histologique nous permet d'affirmer que l'infection, localisée d'abord au pilier antérieur droit du voile, s'est généralisée secondairement à toute la muqueuse pharyngienne, et nous autorise à admettre une étiologie mixte :

Infection directe d'une part, au niveau d'une ulcération banale de la muqueuse, puis, d'autre part, généralisation suivant les voies lymphatiques.

Nous donnons en quelques mots l'observation clinique du malade.

Le 22 mars 1901, entre dans notre service de l'hôpital Saint-Antoine un malade âgé de 41 ans, exerçant le métier de maçon, qui présente des signes de tuberculose cavitaire.

Depuis 1882, ce malade est atteint de bronchites à répétition, mais, depuis 2 ans surtout, son état s'est notablement aggravé. Il est à présent d'une maigreur extrême, transpire abondamment la nuit, tousse constamment, expectorant des crachats puriformes. Il a eu l'année dernière une hémoptysie abondante; les crachements de sang se sont, depuis ce temps, reproduits plusieurs fois.

L'examen physique montre qu'il existe une double excavation. Le poumon gauche, ramolli dans presque toute la hauteur, est criblé de râles humides, produisant un bruit de friture. L'excavation du poumon droit paraît au contraire sèche, fibreuse. Il existe du souffle cavitaire, de la pectoriloquie, mais les gargouillements et les sous-crépitants font défaut.

Les deux bases sont submates. Il n'y a pas de signes d'épanchement, mais des deux côtés existent de légers frottements pleurétiques.

Le malade n'a aucun appétit, mais les fonctions intestinales sont régulières. Il n'y a pas de diarrhée. Le foie est un peu gros, déborde légèrement les fausses côtes. La palpation en est un peu douloureuse. Les urines contiennent une certaine quantité d'albumine.

Ajoutons enfin que le malade est éthylique avoué et est atteint depuis longtemps de pituites matinales, de cauchemars, de tremblement des extrémités.

Dans les quelques jours qui suivent son entrée, le malade se plaint d'une dysphagie extrême. L'examen du pharynx montre que la muqueuse est congestionnée. Sur ce fond rouge vif tranchent par leur coloration jaunâtre une multitude de points ressemblant à des grains de millet, qui ne sont autres que de petits tubercules. Egalement disséminés sur les piliers, la luette, le fond du pharynx, le voile du palais, ils font défaut sur la base de la langue. Leur volume varie d'une tête d'épingle à un grain de millet; ils sont translucides et adhèrent fortement à la muqueuse, dont il est impossible de les détacher par le raclage. Sur la face antérieure du pilier droit, près de sa jonction avec le voile du palais, il existe de plus une petite ulcération à fond jaunâtre, à bords déchiquetés, d'un diamètre de 2 à 3 millimètres. L'attouchement au pinceau de cette ulcération réveille une vive douleur.

Pour permettre l'alimentation, on pratique deux fois par jour des pulvérisations cocaïnées, mais l'état général s'aggrave de plus en plus et la mort survient le 19 mai, deux mois environ après l'entrée du malade à l'hôpital.

L'autopsie montre le poumon droit infiltré du haut en bas, creusé à son sommet d'une excavation occupant une grande partie du lobe supérieur. Le poumon gauche, creusé de cavernules au sommet, commence à se ramollir. Les plèvres sont épaissies et adhérentes.

Le foie est volumineux; les reins plus gros qu'à l'état normal présentent un peu l'apparence du gros rein blanc.

Nous enlevons alors la muqueuse du pharynx, les piliers et le voile et nous fixons la pièce au sublimé après l'avoir débitée en petits morceaux.

L'examen microscopique a porté sur différents points de la muqueuse. Nous avons examiné :

L'ulcération du pilier antérieur du voile;

Le voile du palais, criblé de granulations tuberculeuses;

La paroi postérieure du pharynx;

Les cordes vocales.

Les coupes de l'ulcération du pilier antérieur présentent l'aspect suivant :

Vues à un faible grossissement elles se décomposent nettement en trois zones : une zone superficielle en train de subir la caséification; une zone moyenne fibreuse; une zone profonde à peu près saine.

La zone superficielle est creusée d'une excavation en entonnoir, dont les bords se continuent avec la muqueuse du voile. L'épithélium de cette muqueuse ainsi que la membrane basale qui le double disparaissent brusquement quand on arrive sur les bords de l'ulcération, constitués par des débris de tissus complètement caséeux et en train de s'éliminer vers la cavité buccale. Le tissu dans lequel est creusée l'ulcé-

ration montre une infiltration cellulaire compacte, avec un semis de cellules géantes.

La deuxième zone est constituée par un tissu fibreux adulte très serré. Des bandes scléreuses parallèles à la muqueuse isolent la partie superficielle, caséeuse, de la partie profonde restée saine. On rencontre, dans les bandes fibreuses, des follicules tuberculeux isolés, entourés d'un anneau scléreux; quelques-uns d'entre eux commencent déjà à subir la caséification.

Enfin, la troisième zone, la zone profonde, est constituée par du tissu sain ou à peu près sain. Nous y apercevons les faisceaux musculaires qui forment la charpente du pilier antérieur, des glandes qui semblent absolument intactes. Les vaisseaux sont encore entourés d'un anneau fibreux, mais beaucoup moins marqué que dans la zone précédente. Enfin le tissu cellulaire est un tissu cellulaire normal, lâche, qui sert de soutien aux éléments constituants du pilier.

Nous allons maintenant reprendre à un plus fort grossissement l'étude de ces trois régions.

La zone superficielle semble constituée uniquement par un amoncellement de noyaux dont la quantité cache la trame du tissu de soutien.

Bien colorés dans les portions les plus profondes de cette zone, ils se montrent de plus en plus pâles, à mesure qu'on se rapproche de l'ulcération.

Par endroits, ces noyaux s'organisent pour former des sortes de tourbillons au centre desquels on voit parfois une grosse cellule à protoplasme grenu, munie d'une couronne de noyaux, qui n'est autre qu'une cellule géante. Ces tourbillons sont en effet des follicules tuberculeux; les uns sont typiques, constitués par une cellule géante, une zone moyenne de cellules épithélioïdes et une zone périphérique de cellules rondes; d'autres sont uniquement constitués par un amas de cellules rondes, soit que nous saisissions la follicule en formation, soit que la coupe ait passé au-dessus ou au-dessous de la cellule géante.

Sur les bords mêmes de l'ulcération, les noyaux sont mal colorés, les cellules du follicule se confondant en une masse caséeuse au milieu de laquelle on perçoit çà et là les cadavres des cellules géantes.

Enfin, dans la cavité même de l'ulcération se trouvent de nombreuses cellules nécrosées, ainsi que quelques cellules géantes qui s'éliminent vers la cavité de la bouche.

Si nous examinons de plus près les cellules constituantes du follicule, nous voyons qu'elles présentent un noyau clair, légèrement allongé ou incurvé, entouré d'un protoplasma plus ou moins abondant; quelques éléments présentent des vacuoles dans leur protoplasma, vacuoles d'autant plus nombreuses et plus grandes que le corps de l'élément est plus gros. L'abondance des éléments empêche de saisir distinctement la structure du tissu de soutien. Cependant, à mesure que l'on se rapproche de la périphérie des follicules, on voit les cellules

s'aplatir, pour se rapprocher du type des cellules étoilées du tissu conjonctif, et on distingue des fibrilles conjonctives à direction concentrique.

Par places, quelques noyaux en boudins indiquent l'existence de leucocytes polynucléaires. Enfin, on remarque quelques noyaux ronds colorés d'une façon homogène et très intense. Ces noyaux, isolés ou entourés d'un reliquat protoplasmique, sont les noyaux de cellules ayant subi la chromatolyse. Quelques-uns sont visibles à l'intérieur du protoplasma des cellules constituantes des follicules, qui jouent ici le rôle de macrophages.

Au centre de quelques-uns des follicules on remarque une cellule géante avec son protoplasma grenu et sa couronne de noyaux.

Si nous passons à l'étude de la seconde zone, nous nous trouvons en face d'un tissu absolument différent. Au lieu d'être formée par un amas de cellules, cette zone est constituée par de larges trousseaux fibreux curvilignes, qui encerclent dans leur concavité l'ulcération de la muqueuse.

Formés de fibres ondulées sur lesquelles s'applique de loin en loin le noyau d'une cellule étoilée, les trousseaux s'anastomosent pour constituer une puissante barrière entre le tissu sain et le tissu malade. Les vaisseaux qui sillonnent cette zone sont entourés d'épais anneaux fibreux à couches concentriques. On aperçoit, dans l'intervalle des faisceaux conjonctifs, quelques amas cellulaires, follicules tuberculeux isolés, quelquefois munis d'une cellule géante ; l'infection tuberculeuse tend à se propager vers la profondeur en dépit des défenses du tissu.

Au delà, c'est la zone saine avec ses muscles, ses glandes, son tissu cellulaire lâche. Cependant, ici aussi, quelques follicules tuberculeux commencent à se constituer ; très rares, ils sont entourés d'un cercle fibreux complet, qui cherche à protéger les parties environnantes.

L'examen bactériologique des coupes confirme l'examen histologique. La double coloration par le Ziehl et le bleu de méthylène permet de déceler quelques bacilles tuberculeux. Quelques-uns sont libres entre les cellules déjà nécrosées des follicules caséeux, d'autres sont englobés dans le protoplasme des cellules géantes. Mais ces bacilles sont extrêmement rares, surtout par rapport au volume considérable des néoformations tuberculeuses.

Par contre, on aperçoit d'innombrables colonies microbiennes qui ont pénétré la muqueuse au niveau de l'ulcération, et la diversité de ces colonies n'est pas moins remarquable que leur nombre. On rencontre des staphylocoques, des diplocoques encapsulés rappelant le diplocoque de Friedlander, etc. Ces microorganismes se retrouvent fort loin dans la profondeur. On constate leur présence jusque dans la lumière des glandes situées dans la portion saine, et où manquent absolument les bacilles tuberculeux.

— Nous nous trouvons donc en présence d'une ulcération bacillaire, qui paraît résulter de l'inoculation directe du bacille à la faveur d'une

excoriation de la muqueuse. La caséification, d'autant plus avancée qu'on examine un point plus superficiel, l'intégrité relative des parties profondes sont autant de raisons qui plaident en faveur de cette hypothèse.

Si maintenant nous examinons d'autres portions de la muqueuse pharygienne, l'aspect des lésions est tout autre.

Étudions par exemple une coupe de la portion médiane du voile, là où nous avons constaté l'existence de nombreuses granulations.

Cette coupe comprendra toute l'épaisseur du voile. Elle est formée d'une épaisse couche musculaire doublée sur les deux faces d'une celluleuse et d'une muqueuse.

L'aspect général est presque normal. Les muscles sont sains, la muqueuse est intacte et partout revêtue de son épithélium. Cependant, dans le derme muqueux, immédiatement au-dessous de la basale qui double l'épithélium, on aperçoit de larges amas de noyaux, surtout abondants du côté buccal.

Ces amas cellulaires sont fusiformes, à grand axe parallèle à la surface de la muqueuse. Assez épais au centre, ils s'effilent sur les bords jusqu'à disparaître complètement. Au point où les traînées de cellules sont le plus épaisses, l'épithélium est soulevé en une légère éminence. Son épaisseur paraît légèrement augmentée; on voit là un petit tubercule proéminent vers la cavité buccale.

Au-dessous de ces agglomérations cellulaires, la couche celluleuse montre ses faisceaux conjonctifs ondulés; enfin plus profondément on voit les faisceaux musculaires dont on distingue nettement la situation transversale.

Vue à un fort grossissement, la muqueuse présente les modifications suivantes, au niveau des granulations :

L'épithélium pharyngien a perdu ses couches superficielles de cellules plates, la couche muqueuse de Malpighi est en rapport direct avec l'extérieur, enfin les cellules de la couche profonde ou couche génératrice se multiplient, formant plusieurs assises stratifiées.

Dans les interstices des cellules génératrices ou des cellules de la couche muqueuse on remarque des polynucléaires caractérisés par leur noyau polylobé.

Au-dessous de l'épithélium, dont ils sont séparés par la basale, dans les portions les plus superficielles du derme, nous retrouvons les amas de cellules que nous avons signalés.

Les cellules qui constituent ces amas sont identiques à celles qui constituent les follicules tuberculeux, que nous avons décrits autour de l'ulcération.

Ce sont : 1° des cellules claires à noyau arrondi, à protoplasma souvent vacuolisé répondant au type du macrophage ;

2° Des leucocytes polynucléaires en petit nombre;

3° Quelques formes de chromatolyse.

Ces cellules s'amassent autour d'espaces clairs, arrondis ou allon-

gés, limités par un endothélium, et dans la cavité desquels on rencontre quelques formes cellulaires du type des leucocytes mononucléaires du sang. Ce sont là des vaisseaux lymphatiques, atteints par les coupes sous des angles différents et entourés de véritables manchons de cellules. L'endothélium de ces lymphatiques est lui-même entré en réaction sous l'influence du bacille de Koch et ses cellules gonflées proéminent à l'intérieur du vaisseau.

Cet aspect, qui est surtout marqué dans les portions tout à fait superficielles du derme muqueux, se retrouve plus profondément, dans la tunique celluleuse, et jusque dans les espaces lymphatiques qui séparent les faisceaux musculaires.

Les capillaires sanguins se montrent en petit nombre sur les coupes, particulièrement dans la portion superficielle du chorion muqueux. Ils sont d'ailleurs normaux, ne présentent aucun phénomène de congestion et ne s'entourent jamais de manchons cellulaires.

Si nous colorons les coupes par la méthode de Ziehl, nous ne rencontrons, pour ainsi dire, pas de microbes. Sur certaines coupes nous en apercevons deux ou trois, mais sur la plupart il est absolument impossible d'en rencontrer un seul.

Cependant ce fait ne peut suffire à faire révoquer en doute la nature tuberculeuse de l'inflammation de la muqueuse du voile. En effet, l'identité des formes cellulaires qui constituent les amas sous-épidermiques avec celles qui constituent les tubercules situés autour de l'ulcération du pilier, la présence des formes de chromatolyse qui indiquent une inflammation subaiguë permettent de rapporter la réaction cellulaire à l'action du bacille tuberculeux.

Il faut encore signaler quelques colonies microbiennes de nature diverse, visibles dans la muqueuse. Ont-elles pénétré directement à travers l'épithélium de la muqueuse ; ont-elles été amenées depuis la zone ulcérée par les lymphatiques ? Ce dernier mode d'infection nous paraît plus plausible. En effet, si nous examinons la muqueuse de la paroi postérieure du pharynx où les lésions sont identiques, quoique moins intenses, à celles de la portion non ulcérée du voile, nous constatons l'absence de toute colonie microbienne d'ordre banal.

Ici la technique la plus minutieuse n'a pu nous permettre de colorer un seul bacille de Koch, et cependant les amas de cellules sous-épidermiques, identiques à ceux que nous avons décrits dans la muqueuse du voile, témoignent de l'inflammation de la muqueuse.

L'histologie nous conduit donc à admettre qu'ici encore l'action des bacilles tuberculeux s'est fait sentir, comme la présence des tubercules, constatée à l'examen clinique, nous l'avait déjà montré.

Enfin les cordes vocales se montrent tout à fait normales.

En résumé, les faits qui nous frappent dans cet examen histologique sont les suivants :

1° L'existence d'une ulcération tuberculeuse, dont les parois subissent la caséification de la superficie vers la profondeur. La présence dans les parois de cette ulcération de follicules tuberculeux complets typiques, munis de cellules géantes;

2° L'inflammation subaiguë, généralisée à toute la muqueuse pharyngienne et d'autant moins marquée qu'on s'éloigne de l'ulcération, ce qui tend à prouver que la propagation à la muqueuse n'est que secondaire;

3° La localisation de cette inflammation dans la couche superficielle du chorion muqueux, autour des canaux lymphatiques, ce qui fait penser que cette propagation se fait par la voie des lymphatiques;

4° L'absence des cellules géantes dans les follicules disséminés dans la muqueuse du pharynx;

Enfin 5° la rareté des bacilles tuberculeux dans les coupes.

D'une façon générale, ces faits concordent avec ceux qui ont été rapportés jusqu'ici.

La plupart des auteurs ont en effet signalé, dans la tuberculose miliaire du pharynx, la présence d'agglomérations cellulaires dans la couche superficielle du derme muqueux, véritables follicules tuberculeux sans cellules géantes, comme on le trouve signalé dans les observations de MM. Galliard[1], Troisier[2], G. Sée[3], Cornil[4], Gelade[5], Fernet[6], Barth[7], etc. C'est sans doute à cette absence ordinaire de cellules géantes qu'il faut attribuer les doutes qu'ont élevés certains auteurs sur la nature tuberculeuse des ulcérations du pharynx, comme le rapporte Laveran[8].

Ce sont là des follicules jeunes, encore formés simplement d'une agglomération de cellules rondes, sans cellules épithélioïdes ni cellules géantes, bien différents des tubercules typiques plus âgés, même caséeux, logés dans les parois de l'ulcération du pilier.

1. Millard, *Soc. méd. des hôp.*, 1871, examen hist. dû à M. Galliard.
2. Isambert, *ibid.*, 1872, examen hist. dû à M. Troisier.
3. G. Sée, *St. Barthol. Hosp. Reports*, 1875.
4. Cornil, *Journ. des connaiss. médicales*, 1875.
5. Gelade, *Thèse* de Paris, 1877.
6. Fernet, Observ. *in Thèse d'agrég.* de Spillmann, 1878.
7. Barth, *loc. cit.*
8. Laveran, *Soc. méd. des hôp.*, 1877.

Malgré l'absence de cellules géantes et de cellules épithélioïdes, le mode de groupement et les caractères des cellules qui forment ces follicules permettent d'affirmer leur nature spécifique, confirmée d'ailleurs par la présence de quelques bacilles.

Le stade d'évolution de ces follicules, moins avancés que ceux qui entourent l'excavation, vient à l'appui de cette idée que leur apparition a succédé à la dissémination par les canaux lymphatiques des bacilles tuberculeux localisés autour de l'ulcération du pilier. M. Barth signale la possibilité de cette propagation par les lymphatiques[1].

Quant à la rareté des bacilles dans la muqueuse pharyngienne, c'est là un fait connu. Pluder[2] signale la rareté, Siegert[3] l'absence complète de bacilles tuberculeux dans des cas de bacillose pharyngée examinée par eux.

Cette rareté est précisément en rapport avec le volume des néoformations tuberculeuses.

Le tubercule est en effet un tissu de défense, destiné à empêcher la multiplication des bacilles et à les détruire sur place. Dernièrement, M. Broden[4], de Louvain, a montré que les tubercules augmentaient considérablement de taille chez l'animal, quand celui-ci était soumis à certaines conditions qui accroissent sa résistance à la tuberculose.

La maladie, bien que semblant dans ce cas se développer d'une façon beaucoup plus intense, est au contraire plus limitée, car la défense des tissus se manifeste avec plus de vigueur.

Pauvreté en bacilles, richesse en follicules tuberculeux, particulièrement en follicules non caséeux, sont donc ici la preuve de la défense de l'organisme contre le bacille.

Ainsi, l'ulcération tuberculeuse de la muqueuse du pilier et l'éruption granulique ont pour nous une signification bien différente l'une de l'autre.

Au lieu de ne voir dans cette ulcération que le ramollissement d'un des tubercules, nous y voyons le point de départ

1. *Loc. cit.*, p. 52.
2. Pluder, *Berlin. klin. Woch.*, 1896, n° 46, p. 1033.
3. Siegert, *Jahrb. f. Kinderh.*, XIV, p. 123.
4. Broden, *Arch. de méd. expérim.*, janvier 1899.

de la pharyngite. Rejetant l'hypothèse d'infection par la voie sanguine, nous admettons qu'il s'agit d'une inoculation directe par les crachats et d'une dissémination ultérieure des bacilles par les capillaires lymphatiques. L'affection relève donc, non pas d'un processus unique, la granulie, mais d'une infection en deux temps :

1° Ulcération chronique tuberculeuse, due à l'inoculation directe;

2° Apparition, plus ou moins longtemps après, d'une véritable *granulie locale*, due à une infection tuberculeuse *locale par voie lymphatique*.

EXPLICATION DE LA PLANCHE IV [1].

FIG. 1. — L'ulcération du pilier antérieur du voile vue à un faible grossissement.

U. Cavité même de l'ulcération, dans laquelle on aperçoit des débris de tissu nécrosé s'éliminant vers la cavité buccale.

It. Infiltration tuberculeuse constituant la zone superficielle.

Ft. Follicule tuberculeux.

Va. Artérioles entourées d'anneaux fibreux et situées dans la zone moyenne ou fibreuse.

Ft'. Follicules tuberculeux isolés, entourés d'anneaux scléreux, et appartenant également a la zone moyenne.

G. Glandes en grappe saines de la couche profonde.

M. Muscles sains de la couche profonde.

FIG. 2. — Une granulation du voile du palais vue à un faible grossissement.

cs. Couches superficielles de cellules plates qui ont disparu au niveau du tubercule.

cm. Couche de Malpighi.

cg. Couche génératrice de l'épithélium.

cg'. La même couche formant plusieurs assises stratifiées au niveau du follicule tuberculeux.

L. Lymphatique de la zone superficielle du chorion entouré d'un amas cellulaire constituant le follicule tuberculeux.

L'. Autre capillaire lymphatique autour duquel s'amassent des cellules.

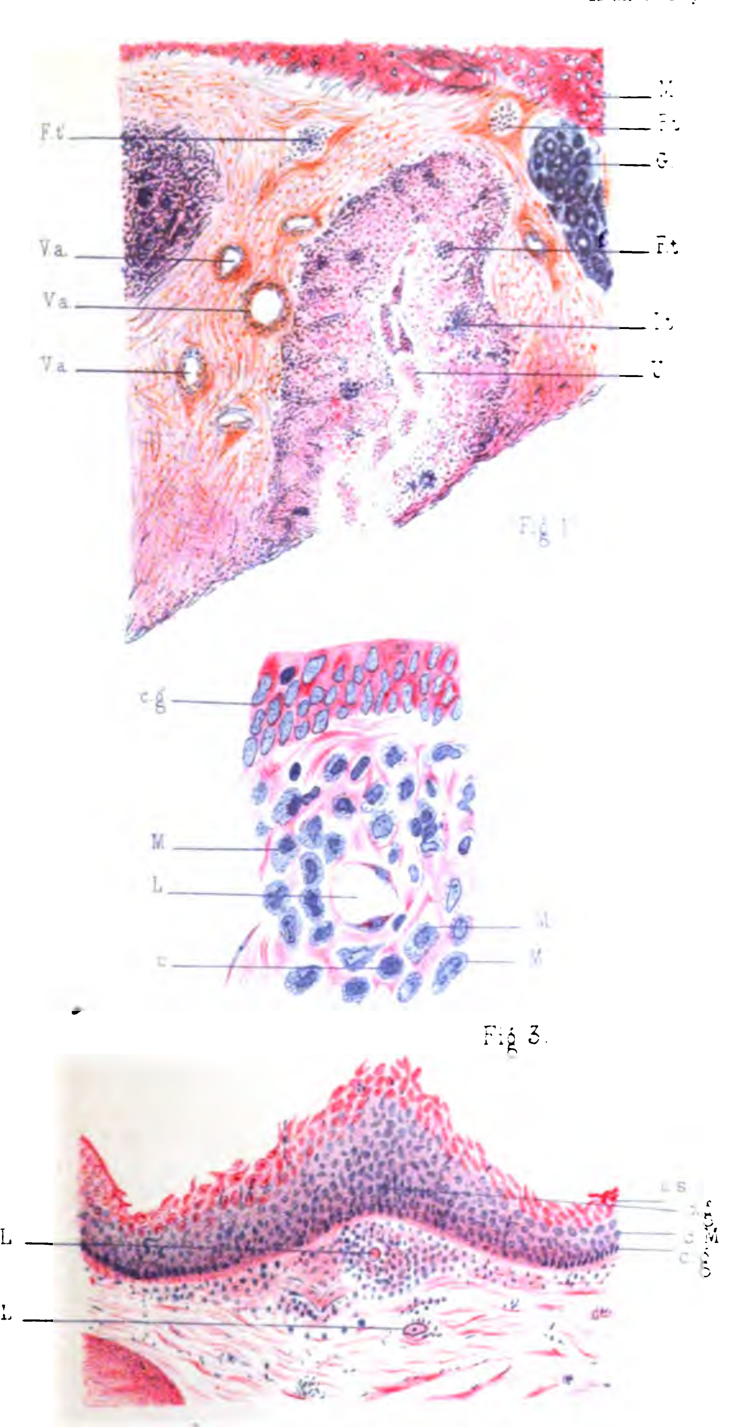
FIG. 3. — Même figure à un fort grossissement.

L. Vaisseau lymphatique formant le centre du follicule tuberculeux, et visible sur la figure précédente. Les cellules endothéliales de ce vaisseau sont enflammées et gonflées.

M. Cellules conjonctives constituant le follicule tuberculeux et présentant un protoplasma vacuolisé, c'est-à-dire revêtant le type de macrophages.

Cg'. Couche génératrice de l'épithélium enflammée et formant plusieurs assises stratifiées.

1. Ces dessins ont été obligeamment exécutés par M. Troller, externe de notre service, à qui nous adressons nos plus vifs remerciements.



Trolier del.

Masson & Cie éditeurs

V. Roussel lith.

VII

RELATION ENTRE LE FOIE, LA PEAU ET LES POILS AU POINT DE VUE DES PIGMENTS ET DU FER

PAR

Le Dr N. FLORESCO (de Bucarest).

Nous avons montré chez l'escargot, la relation qui existe entre le foie, le manteau et la coquille, au point de vue des pigments [1].

Chez un escargot, dont la coquille est d'une couleur foncée, en regardant le manteau, qui couvre la chambre pulmonaire, on voit des traînées de pigment noir, cheminant le long des vaisseaux et donnant un aspect brun noir. Le foie du même animal est d'une couleur noire.

L'escargot dont la coquille est d'une couleur jaune grise présente aussi un manteau presque clair; seulement quelques traînées de pigment se trouvent le long des vaisseaux. Le foie aussi est d'une couleur jaunâtre.

Il y a aussi des escargots avec des formes intermédiaires. Nous pouvons déduire la couleur du manteau et du foie d'après la couleur de la coquille.

Les analyses faites plus tard nous ont montré qu'il y a plus de fer dans les foies et les manteaux d'escargots à coquille foncée que dans les foies et les manteaux d'escargots à coquille claire.

Nous avons cherché si nous pouvions généraliser ces faits chez d'autres animaux.

(1) Dastre et Floresco, Pigments hépatiques chez les invertébrés (*Arch. de physiologie*, 1898).

Les expériences ont porté sur les chiens, les chats, les lapins, etc.

Les analyses du fer ont été faites d'après le procédé colorimétrique du sulfocyanate de potasse en présence du fer existant dans les tissus frais ou désséchés dans le vide sur l'acide sulfurique.

CHIENS. — *Chien aux poils blancs* est anesthésié par la morphine. On fait la piqûre du bulbe et rapidement, la veine porte étant découverte, on met une canule.

Le foie est lavé par 8 litres 500 d'eau physiologique, puis exprimé d'eau, il pèse 400 grammes, donc 27 grammes par kilogramme.

La couleur du foie lavé examiné d'après le tableau chromatique de Broca correspond au n° 44 et 45; c'est une couleur claire.

L'analyse du fer dans le foie frais donne pour 1 gramme $0^{mm},38$. Une portion du foie desséché dans le vide (80 grammes donnent 17 grammes, soit 4,7) analysé au point de vue de la teneur en fer, donne la même quantité.

La peau rasée des poils est lavée avec une faible solution de soude pour enlever la poussière ou d'autres dépôts qui pourraient exister.

La couleur est blanc clair.

Un morceau de peau de 10 grammes est desséché dans le vide.

La peau ne se dessèche pas complètement à cause de la graisse, c'est pour cette raison que le poids du tissu sec de la peau est presque la moitié du poids du tissu frais : de 10 grammes, nous avons 4 gr. 500 (soit 2,2).

L'analyse du fer dans la peau donne une quantité de $0^{mm},25$.

Les poils blancs qui sont sales sont lavés par l'eau ordinaire, puis par l'eau distillée et enfin avec une solution très diluée de soude.

Les poils lavés sont essuyés au papier filtre, puis desséchés dans le vide.

Le poids des poils reste presque le même.

L'analyse du fer dans les poils montre une quantité de $0^{mm},22$, quantité qui s'approche de celle qui existe dans la peau.

Les mêmes résultats sont obtenus sur d'autres chiens aux poils blancs.

Chien aux poils fauves. — Le foie lavé par 5 litres d'eau salée présente une couleur qui correspond au n° 40 du tableau chromatique de Broca.

La peau lavée présente une couleur peu foncée.

Les analyses du fer du foie, de la peau et des poils donnent $0^{mm},46$ pour le foie; $0^{mm},34$ pour la peau et $0^{mm},30$ pour les poils.

Les mêmes résultats sont obtenus chez les chiens aux poils rouges et aux poils blancs et rouges.

Chien aux poils noirs. — L'animal est tué par la piqûre du bulbe.

Le lavage du foie se fait par 5 litres d'eau salée.

La couleur foncée du foie lavé correspond au n° 36 du tableau de Broca.

La peau présente une couleur noire très foncée.

Les analyses du fer donnent pour le foie $0^{mm},70$; pour la peau $0^{mm},40$ et pour les poils $0^{mm},37$.

CHATS. — En poursuivant les mêmes recherches sur les chats et les lapins, les résultats s'approchent de ceux trouvés chez les chiens.

Les chats et les lapins aux poils gris et cendrés correspondent aux chiens aux poils fauves et rouges.

Il y a, peut-être aussi, une relation entre le foie, la peau et les poils chez les hommes de diverses races. Nous avons vu déjà le foie d'un nègre, plus foncé que le foie d'un européen.

CONCLUSION. — Ces recherches conduisent à la conclusion qu'il existe une relation entre le foie, la peau et les poils, au point de vue de la teneur en fer et en pigments.

Le foie, la peau des animaux aux poils foncés contiennent presque le double de la quantité de fer et de pigments, que chez ceux aux poils blancs.

Il y a des intermédiaires entre ces deux types.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Éléments de physiologie, par **Maurice Arthus**, de l'Institut Pasteur de Lille. 1 vol. in-16 diamant de 874 pages avec figures dans le texte, Paris, 1902, Masson et Cie, éditeurs.

Ce petit livre est avant tout un livre d'enseignement, destiné à l'étudiant. Aussi n'y trouve-t-on point de détails de technique, ni de bibliographie. Néanmoins, grâce à de nombreuses additions en petit texte, l'auteur a pu doubler son précis élémentaire de développements assez étendus sur beaucoup de questions de physiologie.

Résumé fidèle du cours professé pendant quatre années à l'Université de Fribourg, ce volume rendra de grands services aux débutants et leur permettra d'aborder l'étude des grands traités de physiologie.

Maladie du sommeil (Doença do somno), par **A. Bettencourt, Correia Mendes, Correia Pinto** et **J.-G. de Rezende**, 1 vol. broch. in-8° de 40 pages, avec 3 photogravures. Lisbonne (Libanio da Silva), 1901.

Ce travail forme le rapport adressé au ministère de la Marine et des Colonies par la mission scientifique chargée par le gouvernement portugais d'étudier la maladie du sommeil dans la province d'Angola (Congo portugais).

Les auteurs décrivent la maladie, dont ils admettent la contagion comme possible et qu'ils considèrent comme une méningo-encéphalite infectieuse. Ils ont, en effet, trouvé dans l'exsudat méningé un diplostreptocoque, intermédiaire entre le pneumocoque de Fraenkel et le streptocoque, qu'ils ont cultivé et avec lequel ils ont produit des lésions chez les animaux.

Ils ont retiré ce microorganisme six fois, sur neuf ponctions lombaires du liquide céphalo-rachidien des malades. Trois fois ils l'ont cherché pendant la vie dans les ganglions qui sont presque toujours tuméfiés, et deux fois ils ont pu le retirer de ces adénites. Dans un cas ils l'ont obtenu en ensemençant le sang d'un malade.

Des photographies annexées à ce travail représentent l'aspect des malades et la morphologie du microbe. C. A.

Le Gérant : Pierre Auger.

14e Année. Mars 1902. N° 2.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'IMMUNITÉ CONFÉRÉE PAR LE VACCIN DE HAFFKINE

PAR

MM. WURTZ et BOURGES

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS).

Contrairement à ce qui se passe d'ordinaire pour les procédés d'immunisation applicables à l'homme, le vaccin antipesteux de Haffkine, qui a déjà été inoculé à des milliers d'êtres humains, n'a guère été étudié au point de vue expérimental chez l'animal. Nous avons fait, ces deux dernières années, une série de recherches dans ce sens et nous en donnons aujourd'hui les résultats. Le bacille pesteux, avec lequel nous avons expérimenté, provenait de l'Institut Pasteur et nous avait été très aimablement confié par M. Roux. Il provenait d'un cas de peste humaine de l'épidémie d'Oporto et avait été pris dans le sang d'une femme atteinte par la maladie. Ce bacille était très virulent pour la souris.

Le vaccin[1] avait été préparé par nous-mêmes en suivant exactement les instructions données par Haffkine. Dans un ballon de deux litres, nous avions versé un litre de bouillon peptoné à la surface duquel s'étalait une mince couche de beurre. Ce milieu, après stérilisation, avait été ensemencé avec une assez grande quantité de bacilles pesteux, puis placé à l'étuve à 37° et agité de temps à autre.

Au bout d'un mois, le bouillon de culture avait été réparti dans des tubes en verre, scellés ensuite à la lampe. Les tubes contenant ces cultures avaient été alors soumis pendant une heure à 70° de façon à tuer les bacilles. A l'ouverture de chaque tube, au cours des inoculations, nous nous sommes assurés que l'ensemencement du contenu sur gélose restait stérile. Avant de faire le prélèvement pour chaque inoculation, nous avions bien soin d'agiter le contenu des tubes de façon que les cadavres des bacilles y fussent également répartis. Le vaccin était conservé dans une armoire obscure et à la température du laboratoire.

L'animal que nous avons choisi pour nos expériences est la souris blanche. Nos recherches nous ont montré dans la suite qu'elle est très sensible à l'inoculation du vaccin de Haffkine, et ne le supporte qu'à doses très faibles. L'expérimentation avec d'autres animaux de laboratoire n'aurait peut-être pas présenté le même inconvénient. Mais la souris est un animal de petite taille, très aisé à détruire par l'incinération; de plus, on peut la conserver pour ainsi dire indéfiniment dans des cristallisoirs en verre, dont la stérilisation absolue est extrêmement aisée. Nous trouvions donc là des avantages très appréciables au point de vue des mesures de sécurité imposées dans les laboratoires, lorsqu'il s'agit du maniement d'un microbe aussi dangereux que celui de la peste.

Nous avons d'abord eu à rechercher quelle était la dose du vaccin de Haffkine, que nous avions fabriqué, à inoculer à nos animaux. Nous avons commencé par employer la dose de deux dixièmes, puis d'un dixième, enfin d'un vingtième

1. Nous avons préparé ainsi du vaccin en mars 1900, qui a servi pour la série I, et en septembre 1900 qui a été utilisé pour toutes les autres séries.

de centimètre cube de vaccin. Chacune de ces doses suffisait pour provoquer chez l'animal une réaction extrêmement violente. Pendant les 48 heures qui suivaient l'inoculation, la souris restait immobile, pelotonnée, le poil hérissé, la respiration haletante, le corps agité de frissons. Le plus souvent elle paraissait ensuite revenir à la santé. Mais un cinquième environ des animaux succombait dans les dix jours qui suivaient l'inoculation, sans qu'on retrouvât, bien entendu, de bacille de la peste, ni dans le sang du cœur, ni dans la rate. Ces faits s'expliquent par la présence de toxines dans le bouillon où a été cultivé le bacille de la peste. Tout récemment Markl[1] a insisté sur ce point et montré combien la souris est peu résistante à ce mode d'intoxication. Mais cette influence nocive paraît pouvoir agir encore à longue échéance et déterminer la mort des animaux après une période assez prolongée. Nous avons ainsi vu des souris vaccinées succomber plusieurs semaines et même plusieurs mois après l'inoculation du vaccin, sans qu'il fût possible d'invoquer d'autre raison à leur mort que l'action cachectisante des toxines. Comme exemple, voici une série particulièrement malheureuse, dans laquelle nous avons vu onze souris inoculées, le 7 décembre 1900, avec un vingtième de centimètre cube de notre vaccin de Haffkine, succomber spontanément toutes, les unes après les autres, aux dates suivantes : 1, le 8 décembre 1900; 1, le 10; 1, le 24; 5, le 27 décembre; 2, le 3 mai 1901 et 1 le 20 juin.

En abaissant la dose de vaccin inoculée à 1/40 de centimètre cube, la réaction était beaucoup moins vive ou semblait même faire défaut; les souris vaccinées résistaient alors presque toutes et, comme on le verra plus loin, l'immunité obtenue n'était pas sensiblement inférieure à celle qui était conférée par de plus fortes doses. Après être arrivés à cette constatation, nous n'avons plus vacciné nos animaux qu'avec 1/40 de centimètre cube de vaccin.

Au cours de ces recherches, nous avons vacciné une seule fois un certain nombre de souris; d'autres ont subi deux, trois et même quatre vaccinations. Nous avons pu

1. Markl : *Zeitschrift f. Hygien*, p. 501, t. XXXVII, 1901.

constater que lorsque ces revaccinations étaient très rapprochées les unes des autres, les souris vaccinées succombaient en grand nombre à l'action toxique du vaccin. Ainsi sur 10 souris vaccinées avec 1/40 de centimètre cube de vaccin le 19 mars 1901, puis revaccinées une deuxième, puis une troisième fois le 26 mars et le 2 avril 1901, cinq meurent spontanément. Sur 10 souris vaccinées avec 1/40 de centimètre cube de vaccin le 2 avril 1901, puis revaccinées le 17 du même mois, la moitié succombe de la même façon. Lorsque les vaccinations sont plus espacées, le déchet est moins considérable, bien qu'il y ait encore presque toujours quelque décès spontané après les revaccinations.

Le grand nombre d'animaux qui ont succombé spontanément soit au début du fait de l'inoculation de doses trop fortes de vaccin, soit plus tard à la suite de l'intoxication provoquée par une seule ou plusieurs revaccinations, ne nous a permis de soumettre à l'infection par le bacille de la peste qu'une cinquantaine seulement de souris, sur plus de 120 qui avaient reçu du vaccin d'Haffkine.

De même que pour rechercher la dose de vaccin la mieux tolérée, nous avons dû procéder par tâtonnement, afin de déterminer la dose mortelle minima de culture virulente de peste à inoculer aux animaux en expérience. Nous n'avons pas tardé en effet à nous convaincre que l'action préventive du vaccin n'était appréciable que vis-à-vis de la dose mortelle minima, strictement *limite*.

Pour l'obtenir nous avions commencé par diluer une culture de bacille pesteux sur gélose dans un tube de bouillon et par en inoculer à des souris des doses de plus en plus faibles ; mais toujours nos animaux vaccinés mouraient aussi vite, quelquefois plus rapidement même que les animaux témoins.

Nous avons alors tenté d'obtenir dans un milieu liquide des cultures de bacilles pesteux parfaitement homogènes, se prêtant à des dilutions très étendues. Nous avons cultivé ce microbe dans le milieu employé par M. Ed. Dujardin-Beaumetz[1] pour la culture du microbe de la péripneumonie

1. Ed. Dujardin-Beaumetz : Le microbe de la péripneumonie et sa culture, *Thèse* de Paris, 1900, p. 23.

(bouillon peptonisé au moyen de la macération de panse de porc, puis additionné de 6 à 8 p. 100 de sérum, enfin stérilisé par filtration sur porcelaine). Le bacille de la peste végète très vigoureusement dans ce bouillon-sérum; sa virulence paraît même s'y accroître sensiblement. Le milieu est troublé par la culture qui est parfaitement homogène et se prête à des dilutions très étendues. Par ce moyen, nous sommes arrivés à inoculer à des souris *un six-centième* de centimètre cube de culture. Mais bien que la dose fût si réduite, ces animaux succombaient régulièrement au bout de 48 heures, qu'ils eussent reçu antérieurement ou non du vaccin de Haffkine.

En fin de compte, nous avons obtenu de meilleurs résultats en procédant par l'inoculation par simple piqûre. Une culture de peste sur gélose est diluée dans environ 4 centimètres cubes de bouillon, puis agitée de façon à rendre la culture aussi homogène que possible. L'extrémité d'une aiguille à dissocier préalablement stérilisée est simplement plongée dans ce bouillon. Puis on pique l'animal en expérience sur le dos près de la racine de la queue avec cette aiguille. Les souris témoins ainsi infectées sont mortes au bout de trois jours, très rarement avant; quelquefois au bout de cinq à sept jours, dans un cas après neuf jours seulement. Une souris qui avait succombé au sixième jour présentait une adénopathie inguinale suppurée et de petits abcès miliaires de la rate, comme on l'observe couramment chez le cobaye inoculé avec le bacille pesteux.

Ce n'est qu'en procédant ainsi, en inoculant nos souris par simple piqûre que nous avons pu constater l'immunité conférée à ces animaux par une vaccination préalable.

Nous nous contenterons de donner le détail des expériences faites avec des souris inoculées par cette dernière méthode; ce sont en effet les seules qui soient démonstratives.

Chez toutes les souris ayant succombé au cours de ces expériences, nous avons recherché, par la culture, le bacille de la peste dans le sang du cœur et dans la rate. Cette précaution n'était pas inutile, car elle nous a montré qu'un

petit nombre d'animaux avaient succombé accidentellement et non par suite de l'infection due aux bacilles de la peste que nous leur avions inoculés.

Une seule vaccination.

SOURIS VACCINÉES	SOURIS TÉMOINS
Série I	
4 souris vaccinées le 30 juin 1900 avec 1/10 centimètre cube de vaccin Haffkine sont inoculées de peste par piqûre le 27 août 1900. 1 meurt au bout de 3 jours. 1 — — 4 — 1 — — 5 — 1 — — 6 —	*2 souris témoins* sont inoculées de peste par piqûre le 27 août 1900. Les 2 meurent au bout de 3 jours.
Série II	
2 souris vaccinées le 26 septembre 1900 avec 1/10 centimètre cube de vaccin Haffkine sont inoculées de peste par piqûre le 21 novembre 1900. Les 2 meurent au bout de 4 jours.	*2 souris témoins* sont inoculées de peste par piqûre le 21 novembre 1900. 1 meurt au bout de 4 jours. 1 — — 7 —
Série III	
8 souris ont été vaccinées le 19 janvier 1901 avec 1/40 centimètre cube de vaccin Haffkine. 2 sont inoculées de peste par piqûre le 22 janvier 1901. 1 meurt au bout de 4 jours. 1 survit définitivement.	*1 souris témoin* est inoculée de peste par piqûre le 22 janvier 1901 et meurt au bout de 6 jours.
2 sont inoculées de peste par piqûre le 25 janvier 1901. 1 meurt au bout de 24 heures (Pas de bacilles de la peste dans le sang ni les organes). 1 survit définitivement.	*1 souris témoin* est inoculée de peste par piqûre le 25 janvier 1901 et meurt au bout de 3 jours.

SOURIS VACCINÉES	SOURIS TÉMOINS
2 sont inoculées de peste par piqûre le 29 janvier 1901. 1 meurt au bout de 4 jours. 1 — — 5 —	1 *souris témoin* est inoculée de peste par piqûre le 29 janvier 1901 et meurt au bout de 2 jours.
2 sont inoculées de peste par piqûre le 2 février 1901. 1 meurt au bout de 4 jours. 1 — — 5 —	1 *souris témoin* est inoculée de peste par piqûre le 2 février 1901 et meurt au bout de 5 jours.

SÉRIE IV

4 *souris ont été vaccinées* le 23 février 1901 avec 1/40 centimètre cube de vaccin Haffkine. 2 sont inoculées de peste par piqûre le 28 février 1901. Elles meurent au bout de 4 jours.	1 *souris témoin* est inoculée de peste par piqûre le 28 février 1901. Elle meurt au bout de 2 jours.
2 sont inoculées de peste par piqûre le 9 mars 1901. 1 meurt au bout de 3 jours. 1 survit définitivement.	1 *souris témoin* est inoculée de peste par piqûre le 9 mars 1901. Elle meurt au bout de 3 jours.

Deux vaccinations successives.

SÉRIE V

4 *souris ont été vaccinées* le 26 septembre 1900 avec 1/10 centimètre cube de vaccin Haffkine et le 20 novembre 1900 avec 2/10 centimètre cube. 2 sont inoculées de peste par piqûre le 28 février 1901. Elles meurent au bout de 3 jours.	1 *souris témoin* est inoculée de peste par piqûre le 28 février 1901. Elle meurt au bout de 2 jours.
2 sont inoculées de peste par piqûre le 11 juillet 1901. Elles survivent définitivement.	4 *souris témoins* sont inoculées de peste par piqûre le 11 juillet 1901. 1 meurt au bout de 4 jours. 1 — — 7 — 1 — — 9 — 1 survit définitivement.

Série VI

Souris vaccinées	Souris témoins
4 souris ont été vaccinées le 2 avril 1901 avec 1/40 centimètre cube de vaccin Haffkine et le 16 avril 1901 avec la même dose. 2 sont inoculées de peste par piqûre le 11 juillet 1901. 1 meurt au bout de 3 jours. 1 — — 6 —	Voir les *témoins* de la série V inoculés le 11 juillet 1901.
2 sont inoculées de peste par piqûre le 24 juillet 1901. 1 meurt au bout de 2 jours. 1 — — 4 —	*2 souris témoins* sont inoculées de peste le 24 juillet 1901 et meurent au bout de 2 jours.

Trois vaccinations successives.

Série VII

Souris vaccinées	Souris témoins
2 souris vaccinées le 8 janvier 1901, le 2 avril et le 16 avril 1901 avec 1/40 centimètre cube de vaccin Haffkine sont inoculées de peste par piqûre le 11 juillet 1901. 1 meurt au bout de 14 jours. 1 survit définitivement.	Voir les *témoins* de la série V inoculés le 11 juillet 1901.

Série VIII

Souris vaccinées	Souris témoins
2 souris vaccinées le 23 février 1901, le 2 avril et le 16 avril 1901 avec 1/40 centimètre cube de vaccin Haffkine sont inoculées de peste par piqûre le 11 juillet 1901. 1 meurt au bout de 3 jours. (pas de bacille pesteux dans le sang, ni les organes). 1 meurt au bout de 13 jours. (la putréfaction empêche l'autopsie).	Voir les *témoins* de la série V inoculés le 11 juillet 1901.

Quatre vaccinations successives.

SOURIS VACCINÉES	SOURIS TÉMOINS
Série IX	
2 *souris vaccinées* le 8 janvier 1901, le 19 janvier, le 2 avril et le 16 avril 1901 avec 1/40 centimètre cube de vaccin Haffkine sont inoculées de peste par piqûre le 11 juillet 1901. 1 meurt au bout de 4 jours. (pas de bacille pesteux dans le sang ni les organes). 1 meurt au bout de 6 jours. (pas de bacille pesteux dans le sang ni les organes).	Voir les *témoins* de la série V inoculés le 11 juillet 1901.
Série X	
2 *souris vaccinées* le 19 mars, le 26 mars, le 2 avril et le 16 avril 1901 avec 1/40 centimètre cube de vaccin Haffkine sont inoculées de peste par piqûre le 11 juillet 1901. Elles survivent définitivement.	Voir les *témoins* de la série V inoculés le 11 juillet 1901.

En résumé, si nous supprimons du total 1 souris de la série III, 1 souris de la série VIII et les 2 souris de la série IX, chez lesquelles l'ensemencement du sang et de la rate n'a pas donné de bacilles pesteux et 1 souris de la série VIII dont l'autopsie a été impossible par suite de la putréfaction, il reste 29 souris vaccinées et 17 souris témoins qui se sont comportées de la façon suivante :

SOURIS VACCINÉES		SOURIS TÉMOINS	
21 décès.	8 survies définitives.	16 décès.	1 survie définitive.
1 après 2 jours (2 vaccinations).	3 avec 1 vacc.	5 après 2 jours.	1
6 — 3 — (dont 2 avec 2 vacc.).	2 avec 2 vacc.	5 — 3 —	
9 — 4 — (dont 1 avec 2 vacc.).	1 avec 3 vacc.	1 — 4 —	
2 — 5 —	2 avec 4 vacc.	1 — 5 —	
2 — 6 — (dont 1 avec 2 vacc.).		1 — 6 —	
1 — 14 — (avec 3 vacc.).		2 — 7 —	
		1 — 9 —	

Par conséquent, la mortalité a été de :

72 p. 100 pour les vaccinés.
94 p. 100 pour les témoins.

On remarquera aussi qu'en moyenne, la survie des souris vaccinées a été sensiblement plus longue que celle des souris témoins, puisque pour les premières un tiers seulement des décès est survenu avant le 4e jour, qui a suivi l'inoculation, tandis que pour les secondes les deux tiers des décès ont précédé ce 4e jour.

Enfin, on voit que les vaccinations ont paru d'autant plus efficaces qu'elles ont été plus multipliées. En effet :

Sur 18 souris n'ayant subi qu'une vaccination :

4 ont résisté 3 jours à l'inoculation de la peste.
8 — 4 — — —
2 — 5 — — —
1 — 6 — — —
3 ont survécu définitivement.

Sur 7 souris ayant subi 2 vaccinations :

1 a résisté 2 jours à l'inoculation de la peste.
2 ont résisté 3 — — —
1 — 4 — — —
1 — 6 — — —
2 ont survécu définitivement.

Sur 2 souris ayant subi 3 vaccinations :

1 a résisté 14 jours.
1 a survécu définitivement.

Sur 2 souris ayant subi 4 vaccinations :

Les 2 ont survécu définitivement.

Malheureusement le nombre des souris sur lesquelles nous avons pu expérimenter après la 3e et la 4e vaccination est trop restreint pour qu'on puisse accorder une valeur absolue aux résultats obtenus.

Il ressort cependant de l'examen des tableaux précédents que le vaccin de Haffkine confère aux souris, d'une façon

inconstante il est vrai, une immunité appréciable vis-à-vis de l'infection pesteuse.

Cette immunité peut être établie d'une façon très précoce. Deux des animaux de la série III ont survécu définitivement alors qu'ils ont été infectés de peste, l'un six jours et l'autre trois jours seulement après la vaccination. Deux souris de la série IV inoculées de peste cinq jours après la vaccination ont eu une survie plus longue de deux jours que celle du témoin.

Dans la plupart de nos expériences, l'inoculation du bacille pesteux a été pratiquée de deux à trois mois après la dernière vaccination, sauf dans les séries III et IV où elle a été faite dans les deux premières semaines qui ont suivi la vaccination.

Enfin l'immunité conférée semble pouvoir durer très longtemps. Deux souris de la série V, qui avaient reçu deux vaccinations, ont définitivement survécu à l'inoculation de peste faite sept mois et vingt et un jours après la seconde vaccination[1].

1. Chez quatre des souris vaccinées ayant définitivement survécu ensuite à l'inoculation pesteuse, nous avons voulu éprouver l'immunité ainsi acquise. Nous les avons inoculées à nouveau de peste par piqûre; les quatre animaux ont résisté. La seconde inoculation de peste a été faite chez l'un (série IV) 4 mois, chez un autre (série V) 5 mois, chez le troisième (série III) 5 mois 1/2, chez le quatrième (série II) 8 mois, après la première inoculation. L'inoculation à la souris de bacilles pesteux virulents, succédant à la vaccination de Haffkine, confère donc, lorsqu'elle est supportée, une immunité bien plus constante que les vaccinations successives.

II

DES CAUSES QUI DÉTERMINENT L'ABSENCE DE PHAGOCYTOSE DANS LES DERNIERS STADES DU CHOLÉRA DES POULES CHEZ LES LAPINS

PAR

M. B. WERIGO

PROFESSEUR A L'UNIVERSITÉ D'ODESSA (RUSSIE)

Dans mon dernier article[1], je suis arrivé, à la suite d'une critique des faits qui se rattachent à la question de la chimiotaxie des phagocytes, à cette conclusion générale que le fait de la chimiotaxie négative chez les cellules phagocytaires n'est démontré par aucun fait véritablement sérieux. En effet, j'étais en état d'interpréter toutes les relations connues de ces cellules vis-à-vis de microbes différents, en admettant que leur chimiotaxie soit toujours positive, c'est-à-dire que les phagocytes soient toujours attirés par les microbes, mais en admettant aussi que cette attraction nous montre, selon les cas, tous les degrés possibles de son développement. Le degré de la chimiotaxie positive et de la phagocytose qui en est la conséquence est déterminé, dans chaque cas particulier, par le degré de la sensibilité des phagocytes envers les produits chimiques, sécrétés par les microbes. Si cette sensibilité est nulle, la phagocytose est absente; si elle est très développée, la phagocytose peut être complète, et enfin, si elle est plus ou moins faible, la

1. La chimiotaxie négative des leucocytes et des phagocytes en général (*Archives de médecine expérimentale*, 1901).

phagocytose se présente aussi à un degré plus ou moins médiocre. Dans ce dernier cas les grands amas des microbes sont encore bien sentis par les phagocytes et sont, par conséquent, englobés par eux, tandis que les microbes isolés restent pour la plupart libres. L'immunité se réduit, d'après ce point de vue, à l'exagération de la sensibilité des phagocytes, exagération qui détermine l'apparition d'une phagocytose qui est aussi plus ou moins renforcée.

En adoptant cette manière de voir, je suis en état d'expliquer tout ce qui était cité par M. Metchnikoff et par son école en faveur de la théorie de ce savant. En ce qui concerne *les faits observés*, je peux même dire que la théorie de M. Metchnikoff et la mienne sont complètement identiques. En effet, tout ce que nous connaissons au sujet des rapports mutuels entre les phagocytes et les microbes, au cours des diverses maladies infectieuses, se réduit à ce que la phagocytose peut avoir, selon les cas particuliers, tous les degrés possibles de développement, depuis une phagocytose nulle jusqu'à la phagocytose complète. Les deux théories considérées nous rendent compte de ces faits. La différence qui existe entre ces théories peut être très bien représentée graphiquement. D'après la théorie de M. Metchnikoff, je peux représenter tous les cas possibles par la figure suivante :

Les points différents d'une ligne *nc* représentent, par leur distance de l'abscisse *AA*, les différents degrés de la phagocytose, depuis une phagocytose nulle (point *n*) jusqu'à la phagocytose complète (point *c*). Une ligne *BB*, parallèle à l'abscisse, divise la ligne *nc* en deux parties. Les degrés de la phagocytose, représentés par la moitié *mc*, sont attribués à la chimiotaxie positive, tandis que la moitié *mn* se rapporte à la chimiotaxie négative. Ainsi la chimiotaxie nulle, d'après la théorie de M. Metchnikoff, correspond à la phagocytose médiocre représentée par la ligne *BB*.

Ma manière de voir se distingue de celle de M. Metchnikoff parce que je laisse la ligne de la chimiotaxie nulle (*BB*) coïncider avec la ligne de la phagocytose nulle (*AA*). Ma théorie peut donc être représentée de la manière suivante :

L'expression de la théorie de M. Metchnikoff et de la

mienne, que je viens de donner, ne se rapporte qu'aux traits les plus généraux de ces deux théories, en laissant de côté les particularités importantes qui les caractérisent. Elle est pourtant très utile, en nous montrant que les deux théories sont capables d'expliquer tous les degrés de la phagocytose d'une manière également satisfaisante. La seule différence consiste dans la position de la ligne de la chimiotaxie nulle. M. Metchnikoff, en la plaçant sur le parcours de la ligne de la phagocytose, doit évidemment parler de la chimiotaxie positive et de la chimiotaxie négative, tandis que moi, en plaçant cette ligne sur l'extrémité inférieure de la ligne de la phagocytose, je n'ai besoin, pour expliquer les mêmes faits, que de la chimiotaxie positive.

D'après ce qui précède il y aurait lieu de se demander s'il y a quelque raison d'insister sur la modification que j'ai apportée à la théorie de M. Metchnikoff, cette modification n'étant autre chose qu'une expression un peu différente des mêmes faits réels. C'est pourquoi, quand j'avais émis pour la première fois l'opinion que la chimiotaxie négative des phagocytes n'existe point, je croyais que je ne m'écartais que très peu de la théorie phagocytaire de M. Metchnikoff.

En réalité l'écart entre ces deux théories est beaucoup plus considérable, grâce à ce que M. Metchnikoff a introduit dans sa conception quelques points que nous n'avons pas pris en considération dans l'expression générale de sa théorie, donnée ci-dessus. Au lieu d'avouer que sa chimiotaxie négative signifie seulement la faiblesse ou l'absence de la phagocytose, M. Metchnikoff a admis tout à fait arbitrairement qu'il y a ici une répulsion des phagocytes par les microbes. Cette répulsion, il l'a attribuée à la sensibilité excessive des phagocytes vis-à-vis des toxines bactériennes, grâce à laquelle ils fuient devant les microbes.

J'ai démontré dans mon précédent article que cette conception ne peut guère être soutenue : d'une part elle n'est démontrée par aucune preuve directe, et d'une autre elle aboutit aux conclusions générales sur l'appareil phagocytaire, qui se trouvent en contradiction avec nos notions physiologiques actuelles. En outre, non seulement elle ne

nous présente aucun avantage dans l'explication des phénomènes pour qui elle était inventée (les phénomènes de l'immunité spécialement), mais, tout au contraire, elle est contredite par beaucoup de faits réels. Tout cela paraît suffisant pour rejeter complètement cette manière de voir et pour lui en substituer une autre que j'ai développée en détail dans mes travaux antérieurs et qui est basée sur l'admission d'un parallélisme parfait entre la sensibilité des phagocytes et l'intensité des processus phagocytaires.

Cependant, la théorie de M. Metchnikoff ayant déjà acquis une grande autorité dans la science, il serait utile de lui faire encore crédit d'une épreuve, en analysant expérimentalement quelques cas qui paraissent être les plus favorables pour l'admission de la répulsion des phagocytes par les microbes. Un de ces cas nous est bien connu et consiste dans l'absence complète de la phagocytose, qui s'observe vers la fin des maladies septicémiques. C'est ainsi que la phagocytose qui est très développée pendant presque toute la durée du charbon et du choléra des poules chez le lapin, comme je l'ai démontré dans mes travaux précédents, disparaît complètement quelque temps avant la mort de l'animal infecté. Dans le travail actuel je me suis donc décidé d'étudier en détail les causes qui déterminent l'absence de l'activité phagocytaire pendant les derniers stades du choléra des poules chez les lapins. Presque toutes les expériences qui seront décrites par la suite ont été exécutées par moi en collaboration avec M. L. Egounoff à qui je m'empresse d'exprimer ici toute ma reconnaissance.

On peut affirmer *a priori* que l'absence de la phagocytose dans un cas quelconque doit être attribuée à une des trois causes suivantes. Elle peut dépendre : 1° des altérations qui se sont développées dans les cellules phagocytaires; 2° des changements qui se sont produits dans le milieu où les phagocytes et les microbes entrent en contact réciproque, et enfin 3° des modifications que les microbes eux-mêmes ont éprouvées.

Dans notre travail actuel nous avons tenté d'étudier expérimentalement la question en partant de ces trois points de vue.

I. — LA PHAGOCYTOSE EST-ELLE EMPÊCHÉE PAR LES ALTÉRATIONS DES CELLULES PHAGOCYTAIRES?

Pour répondre à cette question, nous avons fait quelques expériences dans lesquelles nous nous sommes guidés par les considérations suivantes.

Si l'absence de la phagocytose vers la fin de la maladie est déterminée par l'empoisonnement des cellules phagocytaires, qui a détérioré leur sensibilité ou leur mobilité, il y aurait lieu à supposer que les cellules phagocytaires normales, mises en contact avec les mêmes microbes, seront bien en état de les englober énergiquement.

D'après nos recherches sur le développement du choléra des poules chez le lapin nous avons appris que le foie est l'organe où les microbes se multiplient le plus rapidement et deviennent très nombreux vers la mort de l'animal, quand ils inondent les tissus, en restant complètement libres, accolés aux parois des vaisseaux capillaires du foie. Or, nous nous sommes décidés de faire usage de ces microbes pour les mettre en contact avec les cellules phagocytaires normales.

Dans ce but nous avons procédé de la manière suivante :

Immédiatement après la mort d'un lapin, infecté par l'injection intra-veineuse de quelques centimètres cubes de culture en bouillon du choléra des poules, nous procédâmes, sur le cadavre encore complètement chaud de l'animal succombé, à l'opération suivante. Après l'ouverture de l'abdomen, nous introduisîmes une canule dans le bout hépatique de la veine porte. La canule était tout de suite rattachée par un tube de caoutchouc à une autre qui était introduite au préalable dans le bout cardiaque de l'artère carotide d'un autre lapin normal. Par le relâchement d'une pince qui empêchait jusque-là l'écoulement du sang de l'artère, nous laissâmes le sang normal circuler dans le foie de notre lapin mort. Pour rendre la circulation tout à fait libre, nous ouvrîmes la veine cave par laquelle le sang s'écoulait librement, après avoir traversé le foie. La circula-

tion du sang normal à travers le foie du lapin mort fut prolongée jusqu'à la saignée complète du lapin ayant procuré du sang normal.

Il est évident que les leucocytes normaux du sang étaient, par ce procédé, mis en contact immédiat avec les microbes remplissant le foie du lapin mort. Par conséquent il devrait y avoir une phagocytose prononcée, si l'absence de la phagocytose vers la mort du lapin infecté était due uniquement à l'empoisonnement des cellules phagocytaires de cet animal. Pour constater la présence ou l'absence de la phagocytose dans ces conditions, nous prîmes, aussitôt après la fin de notre circulation artificielle, quelques morceaux du foie qui furent alors soumis aux manipulations nécessaires pour l'étude microscopique des coupes de l'organe (durcissement dans l'alcool absolu et coloration d'après la méthode de Nicolle).

Deux expériences faites de cette manière (les lapins n° 1 et n° 2) nous ont démontré une absence complète de la phagocytose dans le foie soumis à la circulation artificielle du sang frais. Les globules blancs étaient très abondants dans les vaisseaux capillaires, ils étaient mêlés intimement aux microbes, mais ceux-ci restaient toujours libres et il était impossible de trouver quelques traces de phagocytose.

D'après ces expériences, nous devons donc conclure que l'absence de la phagocytose que nous observons vers la fin de la maladie n'est point déterminée par une altération des globules blancs : les globules blancs normaux, mis dans les mêmes conditions, se refusent aussi à englober les microbes. Je dois donc renoncer à l'hypothèse que j'ai émise dans mon article sur le développement du charbon chez le lapin[1], où je croyais possible de supposer chez les leucocytes, vers la fin de la maladie et sous l'influence des toxines, l'apparition d'un état de paralysie incomplète qui les empêchait de s'emparer des microbes. Il devient à présent évident que cette hypothèse n'est plus soutenable dans notre cas actuel. S'il y a peut-être quelque altération des leucocytes sous

1. Werigo, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894.

l'influence des toxines, cette altération doit être négligeable et ce n'est pas elle qui détermine l'absence de la phagocytose. Il résulte au contraire de nos expériences que les globules blancs sont des cellules qui se montrent les moins atteintes en comparaison avec les autres cellules de l'organisme malade : quand l'animal succombe, intoxiqué par les produits sécrétés par les microbes, les globules blancs ne nous manifestent encore aucun signe évident de leur altération. Cette grande résistance des phagocytes vis-à-vis des toxines doit avoir une grande importance pour l'organisme. Étant donné que les globules blancs sont des cellules destinées de préférence à lutter contre les microbes, il est, pour l'organisme, très utile qu'ils soient très résistants envers les toxines microbiennes.

II. — L'ABSENCE DE LA PHAGOCYTOSE, EST-ELLE DUE AUX CHANGEMENTS DU MILIEU ?

D'après les faits rapportés dans le chapitre précédent, nous devons conclure que l'absence de la phagocytose vers la fin de la maladie doit être déterminée soit par les changements du milieu dans lequel les phagocytes et les microbes entrent en contact, soit par les modifications éprouvées par les microbes eux-mêmes. Dans le chapitre actuel nous étudierons les faits qui se rattachent à la question de l'influence du milieu.

Avant d'aborder cette étude, nous devons, pour préciser les idées, nous arrêter quelques instants sur des considérations générales au sujet de l'influence que les propriétés du milieu peuvent exercer sur l'intensité des processus phagocytaires. Le milieu dans lequel se manifestent ces processus (les tissus et les liquides de l'animal vivant) étant trop complexe et trop peu connu en ce qui concerne sa constitution chimique, il est évidemment impossible d'étudier expérimentalement l'influence de tous les changements chimiques qui s'y produisent pendant le cours de la maladie. Ainsi, toutes les conclusions que nous pouvons éventuellement déduire de nos expériences doivent être nécessaire-

ment hypothétiques, et les expériences que nous pouvons faire à ce sujet doivent être aussi guidées par quelques hypothèses préliminaires.

Il est donc nécessaire de faire au préalable quelques suppositions sur la manière par laquelle les changements du milieu peuvent influencer les phénomènes phagocytaires, et cela d'autant plus que l'influence du milieu sur la phagocytose a été jusqu'ici presque complètement négligée.

En nous guidant par les vues théoriques que j'ai développées dans mon précédent article, et qui expliquent l'absence de la phagocytose par l'absence de la sensibilité des phagocytes vis-à-vis des toxines microbiennes, nous pouvons faire plusieurs hypothèses sur l'influence possible du milieu.

Tout d'abord il est facile à prévoir que la présence dans le milieu de ces mêmes toxines, par lesquelles les microbes irritent les phagocytes et provoquent leur réaction phagocytaire, doit entraver la sensibilité des phagocytes vis-à-vis des microbes et, par conséquent, rend les processus phagocytaires de plus en plus difficiles.

En effet l'irritation chimique des phagocytes par les toxines microbiennes ne peut déterminer le rapprochement de ces cellules vers les microbes et l'englobement de ces derniers que dans le cas où elle est unilatérale : quand le phagocyte est entouré par le liquide dans lequel la concentration des toxines est *partout* identique, son mouvement dan un *sens déterminé* et, par conséquent, l'englobement des microbes doivent devenir tout à fait impossibles. Pour que la phagocytose s'effectue, il est donc nécessaire que le phagocyte soit en état de reconnaître que l'irritation chimique, issue du corps du microbe et agissant sur la partie de protoplasma cellulaire tournée vers le microbe, est plus forte que celle qui agit sur toute sa surface. En d'autres termes, l'intensité de la phagocytose doit être déterminée par la facilité avec laquelle le phagocyte pourra distinguer l'intensité de deux irritations chimiques agissant simultanément sur les points différents de son corps : seulement dans le cas où cette distinction peut être faite, le phagocyte

pourra sentir la présence du microbe, se trouvant en contact avec lui, et pourra l'englober. Or cette distinction doit être déterminée, non seulement par la concentration absolue des toxines adhérentes immédiatement à la surface du microbe, mais aussi, à un haut degré, par la concentration des toxines dans le liquide ambiant. En un mot nous nous trouvons ici en présence des rapports, analogues à ceux qui sont régis par la loi psycho-physiologique de M. Fechner et qui nous sont bien connus, en ce qui concerne le fonctionnement de nos organes des sens. Un exemple classique que présente notre organe de la vision nous aidera facilement à élucider notre point de vue.

Les étoiles sont pour nous visibles d'une manière tout à fait différente, selon l'intensité générale de la lumière projetée dans nos yeux par le fond du ciel. Pendant la nuit sombre nous les voyons comme des points très brillants qui se dégagent très nettement du fond obscur du ciel, pendant le jour nous ne les voyons pas du tout. Et pourtant la quantité de la lumière qu'elles rayonnent dans nos yeux reste la même dans les deux cas.

La lumière émise par les étoiles, nous pouvons la comparer aux toxines qui sont secrétées sans cesse par les microbes et les entourent d'une couche plus ou moins mince. L'éclairage du fond du ciel peut être alors assimilé à la concentration des toxines dans le liquide qui entoure les phagocytes et les microbes. Si cette concentration est nulle, l'irritation chimique des phagocytes par les toxines qui adhèrent au corps du microbe pourra avoir lieu et aura pour résultat l'englobement du microbe. Si, au contraire, le liquide ambiant est très riche en toxines, il est bien possible que l'accroissement de la concentration des toxines au voisinage immédiat du microbe, accroissement provoqué par sa fonction sécrétoire, ne pourra plus agir d'une manière irritante sur le phagocyte qui ne sera plus en état de sentir la présence du microbe et devra, par conséquent, rester tout à fait impassible côte à côte avec ce dernier. Les microbes devront donc échapper à l'action phagocytaire des cellules.

D'après ce que nous avons dit, nous pouvons bien com-

prendre comment les changements du milieu peuvent empêcher complètement la phagocytose de se produire: pour cela il est seulement nécessaire que les liquides de l'organisme soient saturés par les toxines, ce que nous pouvons facilement supposer vers la fin de la maladie quand l'animal, empoisonné par les toxines microbiennes, est déjà prêt à mourir. Cette saturation des liquides organiques par les toxines doit avoir une influence empêchante sur la phagocytose, surtout dans les cas où les toxines sont très diffusibles et ne peuvent, par conséquent, s'accumuler dans le voisinage immédiat des microbes, en quantité plus ou moins considérable.

On pourrait d'ailleurs objecter contre cette manière de voir que nous appliquons à la sensibilité des phagocytes la loi psycho-physiologique qui a été trouvée par l'étude du fonctionnement de nos organes des sens. Mais il est généralement connu que cette même loi s'applique aussi à la sensibilité chimique des êtres monocellulaires (infusoires, bactéries, etc.). C'est pourquoi il est plus que probable qu'elle a une portée générale et préside à toutes les manifestations de la sensibilité animale. En supposant que cette loi préside aux manifestations de la sensibilité des cellules phagocytaires, nous ne faisons donc que des conclusions qui découlent immédiatement de toutes nos connaissances actuelles.

S'il est un autre mode d'après lequel les changements du milieu pourraient agir d'une manière empêchante sur la phagocytose, cela ne nécessite point d'admettre la saturation du liquide de l'organisme par les toxines. Nous pouvons notamment supposer que le liquide dans lequel les phagocytes et les microbes se trouvent en suspension est tout à fait dépourvu de toxines, ces dernières étant absorbées, au fur et à mesure de leur production, par les éléments organisés du tissu de l'organe, par exemple, par les cellules endothéliales des vaisseaux capillaires. Alors il est possible que le protoplasma de ces éléments cellulaires soit surchargé des toxines, de sorte qu'ils exerceront sur les phagocytes une action chimiotaxique beaucoup plus forte que les microbes qui ne sont entourés, à chaque moment, que d'une mince

couche des toxines relativement peu concentrées. Dans ce cas l'attraction des phagocytes par les cellules endothéliales (ou par les autres cellules chargées des toxines) devra l'emporter sur leur attraction par les microbes, et les leucocytes, en s'accolant en grande abondance aux parois des vaisseaux capillaires, pourront laisser les microbes complètement libres.

Enfin la sensibilité des phagocytes vis-à-vis des microbes pourrait être masquée non par l'accumulation des toxines dans les éléments cellulaires de l'organe, mais par l'apparition dans ces cellules, sous l'influence des microbes et de leurs toxines, des substances anormales qui, étant produites par le métabolisme chimique anormal, pourraient être douées d'une action chimiotaxique prononcée. Les phagocytes, étant attirés par ces substances, ne pourront plus sentir l'irritation plus faible exercée sur eux par les microbes.

Toutes les hypothèses que je viens de tracer au sujet de l'influence du milieu sur les processus phagocytaires sont, d'après nos connaissances actuelles, plus ou moins vraisemblables. Leur application réelle, au cas qui nous occupe à présent, ne peut être décidé que par des expériences directes.

Pour résoudre cette question nous avons entrepris plusieurs séries d'expériences dans lesquelles nous avons tenté de changer le milieu qui entourait les phagocytes et les microbes pendant les derniers stades de la maladie, pensant que ce changement pourrait faire réapparaître d'une manière plus ou moins évidente la phagocytose qui était jusque-là complètement absente. Quoique je n'aie obtenu des résultats plus ou moins décisifs que dans quelques-unes de nos expériences, je les décrirai néanmoins toutes.

A. — *Expériences de circulation artificielle du sang frais à travers le foie, lavé au préalable par la solution physiologique.*

Dans cette série d'expériences nous introduisîmes, immédiatement après la mort de l'animal infecté, une canule dans

la veine porte et nous lavâmes le foie par un courant de la solution physiologique de sel marin qui, après avoir circulé dans les vaisseaux capillaires de l'organe, s'écoulait librement par la veine hépatique largement ouverte. Le foie étant ainsi lavé, nous laissâmes circuler le sang frais d'un lapin normal d'après la même méthode qui était décrite dans le chapitre précédent.

Nous avons fait quatre expériences de ce genre (les lapins nos 3, 4, 5 et 6), qui ne se distinguaient entre elles que par la durée du lavage. Cette durée était dans nos expériences respectivement de 1^h5^m, 2^h50^m, 3^h15^m et 3^h32^m. Le lavage était toujours fait par le liquide ayant la température ordinaire, seulement pendant 20-30 dernières minutes de chaque lavage, nous avons employé la solution chauffée à 41 degrés, ce qui avait pour but de rendre la température du foie, immédiatement avant la circulation artificielle du sang à travers cet organe, autant qu'il se peut, normale. Afin de maintenir cette température pendant toute la durée de la circulation artificielle, nous avons toujours arrosé la surface du foie avec la même solution à 41 degrés.

Dans quelques expériences, nous avons mesuré la quantité de sang transfusé. Dans ce but, le lapin qui nous procurait le sang était pesé avant et après la saignée et la différence entre ces deux pesées nous donnait immédiatement la quantité de sang transfusé. Ces pesées étaient faites notamment dans les expériences n° 5 (30 grammes du sang transfusé) et n° 6 (56 grammes de sang). Quand la circulation était terminée, quelques petits morceaux de foie furent remis dans l'alcool absolu pour l'étude microscopique ultérieure.

Il n'est pas besoin d'insister sur la signification de ces expériences. Elles avaient évidemment pour but d'éloigner des vaisseaux capillaires du foie mort tout le sang avec les toxines qui y étaient contenues et de délivrer les cellules endothéliales du foie, autant que possible, des toxines qui les pouvaient imbiber. Si la présence de ces toxines était réellement la cause qui empêchait la phagocytose, l'englobement des microbes par les leucocytes du sang transfusé devrait tout de suite devenir plus ou moins apparent.

Toutes nos expériences de ce genre nous ont donné des résultats complètement négatifs : la phagocytose dans les vaisseaux capillaires du foie n'existait pas et les leucocytes qui s'y trouvaient intimement mêlés aux microbes restaient toujours vides.

En nous basant sur ces résultats, nous devons donc conclure que la cause principale qui empêchait, dans nos expériences, la phagocytose de se produire ne résidait pas dans les toxines du sang, parce que l'éloignement de ces toxines ne pouvait faire réapparaître les processus phagocytaires. En un mot, si la présence des toxines jouait un rôle quelconque, ce rôle devrait être tout à fait négligeable en comparaison de l'action d'une autre cause beaucoup plus puissante. En nous guidant par les idées que nous avons développées au commencement de ce chapitre, nous pourrions croire que cette cause cherchée consiste dans l'attraction énergique exercée sur les phagocytes par les éléments du tissu du foie, attraction qui masquait, pour ainsi dire, l'action attractive des microbes.

En effet, quelques observations que nous avons faites au cours des expériences décrites, nous ont démontré d'une manière des plus évidentes l'existence d'une forte attraction des leucocytes par le tissu du foie. Ces observations, nous les avons faites notamment dans les expériences n[os] 3, 4 et 6, dans lesquelles nous avons compté le nombre de globules blancs dans le sang frais que nous avons utilisé pour notre circulation artificielle et dans le sang qui s'écoulait du foie mort par la veine hépatique, après avoir traversé les vaisseaux capillaires de cet organe. Nous avons cru nécessaire de faire ces numérations, en nous guidant par les considérations suivantes : si le foie mort exerce une action attractive sur les leucocytes, ces derniers doivent s'arrêter dans les vaisseaux capillaires et le sang s'écoulant doit en être plus ou moins appauvri ; dans le cas contraire, la quantité de leucocytes dans le sang s'écoulant doit rester sans changements. Voici les résultats que nous avons obtenus :

La quantité de leucocytes dans un millimètre cube du sang employé pour nos circulations artificielles était dans

les trois expériences citées : 7280 polynucléaires et 3700 mononucléaires dans l'expérience n° 3, 4640 polynucléaires et 2880 mononucléaires dans l'expérience n° 4, et 2720-2160 polynucléaires et 2880-3440 mononucléaires dans l'expérience n° 6 (dans cette dernière expérience le sang nous était procuré par deux lapins). Après avoir traversé le foie mort, le sang, dans toutes nos expériences, était complètement dépourvu de globules blancs polynucléaires et ne contenait que quelques rares lymphocytes. Le nombre de ceux-ci, calculé pour un millimètre cube, était de 160 dans l'expérience n° 3, de 180 dans l'expérience n° 4 et de 80 dans l'expérience n° 6.

Nous pouvons ainsi dire que le sang, après avoir traversé le foie mort, perdait tous ses leucocytes capables d'exercer une fonction phagocytaire. L'attraction des leucocytes par le tissu du foie était donc extrêmement marquée.

Je dois d'ailleurs avouer que l'intensité du phénomène observé était en réalité moins forte qu'on ne pouvait le supposer d'après les expériences citées. En effet, le sang qui a traversé le foie mort et que nous avons trouvé presque complètement dépourvu de leucocytes, devait être plus ou moins dilué par la solution physiologique qui a servi au lavage préalable de cet organe ; ce n'était donc pas le sang pur, mais un mélange du sang et de la solution physiologique dans lequel le nombre de leucocytes devait être diminué déjà par le simple fait de la dilution. C'est pourquoi il était intéressant de se faire une idée sur le degré de cette dilution, ce que nous avons pu facilement réaliser en comptant le nombre de globules rouges dans le sang frais et dans le sang après son passage à travers le foie. Les numérations des globules rouges furent faites dans nos expériences n°s 4 et 6 et elles nous ont donné les résultats suivants :

Dans l'expérience n° 4 le nombre de globules rouges du sang frais était de 6 333 000 dans un millimètre cube. Dans le sang qui avait traversé le foie mort ce nombre était de 2 820 000. La dilution du sang était donc très considérable : dans une unité de volume il devait y avoir seulement 0,44 du sang.

Dans l'expérience n° 6 où nous avons employé pour la

transfusion le sang de deux lapins le nombre d'hématies était 5460000 dans le sang de l'un et 7210000 dans celui de l'autre animal. En prenant la moyenne nous pouvons dire que le sang frais contenait dans cette expérience à peu près 6335000 hématies. Le nombre d'hématies dans le sang qui a traversé le foie était de 4935000. La dilution du sang était donc dans cette expérience relativement faible; dans une unité de volume il y avait 0,78 du sang.

Ainsi, en prenant même en considération le degré de dilution du sang, nous pouvons toutefois affirmer que l'attraction, exercée par le foie sur les leucocytes, devait être très intense. Dans cette attraction, nous avons donc un facteur qui pourrait s'opposer d'une manière plus ou moins sérieuse aux phénomènes de la phagocytose. En quoi consiste ce facteur? Consiste-t-il dans l'attraction des phagocytes par les toxines qui ont imbibé le tissu du foie et ne pouvaient être éloignées par notre lavage, ou, peut-être, avons-nous affaire avec quelques autres changements chimiques des éléments cellulaires de cet organe, et dans ce dernier cas, ces changements sont-ils le résultat des processus qui se trouvent sous la dépendance de la maladie elle-même ou sont-ils produits par les conditions artificielles de nos expériences? Ce sont les questions qui ne peuvent encore être tranchées par les expériences décrites.

Il serait surtout important pour nous de soumettre à l'épreuve expérimentale la dernière explication, d'après laquelle l'attraction des phagocytes par le tissu du foie pourrait être produite par les changements, dus aux manipulations artificielles auxquelles nous avons eu recours pendant nos expériences. *A priori* cette explication est tout à fait admissible. En lavant le foie par le passage prolongé de la solution physiologique, nous mettons les éléments cellulaires survivants de cet organe dans les conditions tout à fait anormales: étant imbibés par la solution étrangère, ces éléments peuvent y réagir par des processus chimiques anormaux et peuvent ainsi devenir la source de l'apparition des substances attractives.

Il est heureusement facile de soumettre cette supposition

à l'épreuve des expériences directes. Il suffit pour cela de tuer un lapin en état de santé parfaite et, après avoir soumis son foie au lavage prolongé par notre solution physiologique, d'instituer les expériences avec la circulation artificielle du sang frais à travers cet organe. Si le foie peut exercer sur les leucocytes du sang transfusé une action attractive quelconque, ces leucocytes devront être arrêtés dans les vaisseaux capillaires et le sang, après son passage à travers le foie, devra en être dépourvu.

Nous avons exécuté deux expériences de ce genre. Voici les résultats que nous avons obtenus :

Première expérience (le lapin n° 7). — Le lavage du foie était prolongé pendant 2 h. 18. La quantité de sang frais transfusé dans le foie était de 21 grammes. La dilution du sang qui s'écoulait par la veine hépatique était 0,44 (6 120 000 hématies dans 1 millimètre cube de sang frais et 2 730 000 dans le sang qui a traversé le foie). Nombre de leucocytes dans le sang frais : 2 880 polynucléaires et 5 600 mononucléaires. Nombre de leucocytes dans le sang après son passage à travers le foie : pas un seul polynucléaire et 160 mononucléaires (petits lymphocytes).

Deuxième expérience (le lapin n° 8). — Le foie fut lavé pendant 2 h. 21. Quantité de sang transfusé 48 grammes. Nombre d'hématies dans le sang frais 6 333 000, dans le sang après son passage à travers le foie 4 010 000. La dilution du sang était donc 0,63. Nombre de globules blancs dans le sang frais, 1 920 polynucléaires et 1 760 mononucléaires, dans le même sang après son passage à travers le foie, pas un seul polynucléaire et 480 mononucléaires (petits lymphocytes).

Ces expériences nous montrent clairement que le foie normal exerce, après son lavage, une forte attraction sur les leucocytes, attraction qui pourrait bien être la cause de l'absence de la phagocytose dans nos expériences précédentes dans lesquelles nous avons employé le lavage préalable du foie mort comme moyen de le débarrasser des toxines.

D'après ces résultats, nous voyons donc que toute la série des expériences décrites ne nous donne aucun point d'appui pour résoudre d'une manière plus ou moins décisive notre question sur l'influence des toxines et ne nous laisse même

tirer aucune conclusion sur ce sujet. En effet, en partant de cette idée que la saturation du milieu par les toxines pourrait empêcher la phagocytose dans les derniers stades de la maladie, nous avons entrepris nos expériences avec le lavage préalable du foie, pensant que le fait d'enlever du foie des toxines accumulées pourra faire réapparaître les phénomènes phagocytaires. Nous voyons à présent qu'en lavant le foie et en éloignant les toxines qui pourraient entraver la phagocytose, nous introduisons en même temps de nouvelles conditions qui sont aussi capables de faire un obstacle sérieux aux phénomènes phagocytaires. L'absence de la phagocytose dans nos expériences ne nous donne ainsi aucune indication sur les causes réelles qui empêchaient ce phénomène de se produire dans l'organisme de l'animal vivant pendant les derniers stades de sa maladie.

Il est donc nécessaire d'avoir recours à une autre série d'expériences.

B. — *Expériences d'injection intra-veineuse aux lapins normaux des microbes extraits du foie mort.*

Dans cette deuxième série de nos expériences, nous avons tenté d'extraire les microbes du foie d'un lapin, ayant succombé à la suite de l'infection, et, en les injectant dans le sang d'un autre lapin normal, d'étudier les processus phagocytaires éventuels sur les coupes de ses organes, notamment du foie et des poumons.

Il est évident que les expériences de ce genre seraient tout à fait propres à résoudre la question de l'influence du milieu sur la phagocytose, s'il était possible d'obtenir du foie mort les microbes complètement débarrassés de toutes les substances qui, en se répandant dans le sang, pourraient, par leur action attractive sur les phagocytes, empêcher la phagocytose de se produire. En supposant que cette condition soit satisfaite, nous aurions, en effet, affaire dans ce cas aux microbes transportés dans le sang d'un lapin normal, c'est-à-dire dans un milieu non altéré par la maladie, et dans lequel la phagocytose devrait se produire sans aucun obstacle du côté des changements chimiques du milieu.

Malheureusement il est impossible de débarrasser les microbes de toutes les substances qui les entourent dans le foie mort. Néanmoins, je me suis décidé à entreprendre cette série d'expériences, en supposant que les substances attractives, mêlées aux microbes injectés, pourraient rester sans influence sur la phagocytose, grâce à la dilution qu'elles devaient subir, étant distribuées dans la totalité du sang du lapin normal.

Pour obtenir les microbes de foie mort nous avons fait, dans quelques expériences, par une simple trituration des morceaux de l'organe avec la solution physiologique, une émulsion qui, après plusieurs filtrations à travers la toile, était additionnée de quelques dizaines de centimètres cubes de bouillon ou de la solution physiologique et soumise à la force centrifuge pendant 30-45 minutes. Le résidu de cette centrifugation était délayé dans quelques centimètres cubes de bouillon et injecté dans la veine de l'oreille d'un lapin normal. Le liquide à injecter, étudié au microscope, nous montrait, à côté de nombreux petits fragments des cellules provenant du tissu hépatique, un très grand nombre de microbes très bien colorables.

Deux expériences faites avec l'injection intra-veineuse du liquide ainsi préparé (les lapins n[os] 9 et 10) ont échoué, parce que les animaux ont succombé immédiatement après l'injection, à la suite d'embolies pulmonaires. L'examen microscopique du foie et des poumons de ces lapins nous a montré une absence complète de phagocytose.

Dans les expériences suivantes nous avons essayé de débarrasser notre liquide à injecter des fragments du tissu hépatique qui étaient la cause des embolies pulmonaires. Dans ce but le liquide, préparé comme ci-dessus, était centrifugé deux fois de suite : la première centrifugation dura 7-10 minutes et le résidu qui contenait de préférence les fragments les plus grossiers des cellules hépatiques fut éloigné. Le liquide, débarrassé de ce résidu, était centrifugé une autre fois pendant une heure. Le résidu de cette deuxième centrifugation, contenant une grande quantité de microbes et de très petits fragments des cellules, délayé dans

quelques centimètres cubes de bouillon ou de la solution physiologique, fut injecté dans la veine de l'oreille.

Deux expériences de ce genre (les lapins n°s 11 et 12) nous ont donné, elles aussi, des résultats complètement négatifs : les organes des lapins tués 7 et 8 minutes après l'injection, nous ont montré une absence complète de phagocytose.

Les résultats négatifs de cette deuxième série d'expériences, ainsi que ceux de la première série, ne peuvent être considérés comme décisifs, vu l'impossibilité de débarrasser notre liquide à injecter de particules très fines des cellules hépatiques. D'un côté, en nous basant sur l'absence complète de la phagocytose dans les conditions où le milieu dans lequel se rencontraient les leucocytes et les microbes était beaucoup plus normal que dans l'organisme de l'animal malade, nous pourrions conclure que l'absence de la phagocytose est déterminée non par l'influence du milieu, mais par les changements des microbes qui sont devenus incapables d'être phagocytés. D'un autre côté, nous ne pouvons nier que les particules des cellules hépatiques qui se trouvaient en abondance dans notre liquide à injecter, quoique distribuées dans la totalité du sang du lapin, ne puissent néanmoins exercer une forte attraction sur les phagocytes et empêcher ainsi l'englobement des microbes.

Ainsi nos expériences nous laissent seulement conclure que l'attraction des phagocytes par les microbes, si elle existe réellement, doit être relativement faible, beaucoup plus faible que leur attraction par des débris cellulaires du foie mort.

Notre méthode d'extraction des microbes qui se trouvent dans les organes d'un lapin ayant succombé était donc insuffisante pour résoudre définitivement notre question et il était, par conséquent, nécessaire de trouver d'autres moyens qui pourraient nous fournir des microbes en état de pureté plus parfaite.

C. — *Expériences d'injection intra-veineuse aux lapins normaux des microbes extraits du tissu sous-cutané des lapins morts.*

Pour ces expériences nous avons inoculé les lapins qui

devaient nous procurer les microbes à injecter par l'injection sous-cutanée de 1/4 de centimètre cube de culture dans quelques points de leur peau. Immédiatement après la mort des animaux inoculés (11-13 heures après l'injection), nous avons excisé, au voisinage des endroits de l'inoculation, le tissu sous-cutané et les muscles avoisinants qui étaient imbibés d'une sérosité très riche en microbes libres. Ces tissus, coupés en petits morceaux, étaient triturés dans du bouillon qui était plusieurs fois renouvelé. De cette manière presque tous les microbes passaient dans le liquide, tandis que les tissus triturés, grâce à leur solidité, restaient presque intacts et ne donnaient dans le liquide que quelques parcelles plus ou moins grossières qui pouvaient être facilement éloignées par la filtration à travers la toile ou l'ouate stérilisées. Le liquide ainsi obtenu avait au microscope un aspect d'une culture parfaitement pure. Mélangé avec quelques dizaines de centimètres cubes de bouillon stérilisé, il fut soumis ensuite à l'action de la force centrifuge pendant une heure et demie. Le dépôt des microbes, délayé dans quelques centimètres cubes de bouillon stérilisé et soumis encore une fois à la filtration, était enfin employé pour nos injections intra-veineuses aux lapins normaux. La quantité de microbes que contenait notre liquide à injecter était relativement faible, vu la quantité restreinte de la sérosité qui nous a servi pour l'extraction des microbes et les pertes considérables pendant l'extraction.

Deux expériences pareilles (les lapins n°s 13 et 14) nous ont donné des résultats tout à fait identiques. L'étude microscopique des coupes du foie et des poumons des lapins, tués 5 minutes après l'injection, nous a montré l'existence d'une phagocytose bien nette. Dans les poumons, les microbes se trouvaient englobés par les leucocytes, tandis que dans le foie, à côté des microbes englobés par les leucocytes, nous avons trouvé aussi beaucoup de microbes dans l'intérieur des macrophages.

Les expériences que nous venons de décrire sont donc les premières dans lesquelles, en changeant le milieu, nous avons observé l'englobement de ces mêmes microbes qui,

dans l'organisme de l'animal ayant succombé, paraissaient être absolument réfractaires à la phagocytose. Nous pouvons attribuer ce résultat positif à ce que, dans ces expériences, nous sommes pour la première fois parvenus à débarrasser les microbes plus ou moins complètement de toutes les substances attractives par lesquelles ils étaient entourés dans l'organisme de l'animal malade, et à changer ainsi radicalement le milieu dans lequel les phagocytes et les microbes entraient en contact réciproque.

Cependant je suis loin de voir, dans les expériences décrites, la solution complète de la question sur les causes qui déterminent l'absence de la phagocytose vers la fin de la maladie, parce que la phagocytose que j'y ai observée était beaucoup moins intense que dans mes expériences antérieures, quand j'injectais aux lapins les cultures des microbes en bouillon. Tandis que, dans ce dernier cas, presque tous les microbes se trouvaient englobés et que nous rencontrions beaucoup de phagocytes complètement bourrés de microbes, dans le cas actuel, à côté des microbes englobés, nous avons trouvé une quantité relativement grande de microbes libres et, de plus, la quantité de microbes, se trouvant dans une cellule phagocytaire, était toujours petite. Il se trouvait généralement dans l'intérieur d'un phago cyte deux ou trois microbes, rarement plus.

De quoi dépend cette différence? Les microbes avec lesquels nous avons expérimenté sont-ils, en effet, moins phagocytables que les microbes de culture, ou la faiblesse relative de la phagocytose est-elle due à une autre cause? La quantité de microbes que nous avons injectés dans nos expériences actuelles étant beaucoup plus faible que celle employée dans mes recherches antérieures avec les microbes de culture, nous avons pensé que la différence dans l'intensité de la phagocytose dans ces deux cas pourrait dépendre du nombre de microbes injectés. Pour vérifier cette supposition, nous devions donc faire encore quelques expériences avec l'injection intra-veineuse d'une grande quantité de microbes. Pour cela, il nous était nécessaire d'entreprendre une nouvelle série d'expériences, en

modifiant encore une fois notre méthode d'infection de l'animal qui nous devait procurer les microbes à injecter.

D. — *Injection intra-veineuse aux lapins normaux des microbes extraits du liquide péritonéal des lapins morts.*

Dans cette série d'expériences l'inoculation des animaux était faite par l'injection intra-péritonéale de quelques centimètres cubes de culture du choléra des poules. Après la mort de l'animal on trouvait dans sa cavité péritonéale une petite quantité d'un liquide louche qui pouvait être facilement soutiré avec une pipette stérilisée. L'examen microscopique de ce liquide nous a montré qu'il était extrêmement riche en microbes, à côté desquels se trouvait encore une quantité notable de globules blancs dégénérés. De plus, le péritoine qui recouvre tous les viscères de la cavité abdominale était couvert d'une couche mince de sérosité contenant, elle aussi, une très grande quantité de microbes et de globules. Pour extraire tous ces microbes nous avons, après quelques tentatives préliminaires, procédé de la manière suivante.

La cavité abdominale étant largement ouverte, nous y versons une dizaine de centimètres cubes de bouillon ou de solution physiologique stérilisée et nous faisons un lavage de toute la cavité péritonéale, en frottant doucement la surface des organes abdominaux avec un petit pinceau stérilisé. Après ce lavage nous voyons se réunir, au fond de la cavité abdominale, une quantité de liquide qui peut être facilement transporté, à l'aide d'une pipette, dans un verre stérilisé. En répétant plusieurs fois ce procédé, nous obtenons une série de portions de liquide, qui deviennent de plus en plus pauvres en microbes, de sorte qu'il est possible de rassembler dans un verre la presque-totalité de microbes qui étaient contenus dans le péritoine.

Le liquide ainsi obtenu, nous l'avons employé dans nos expériences de deux manières différentes.

Tout d'abord nous l'avons injecté dans la veine de l'oreille des lapins normaux sans tenter de le débarrasser des toxines. Ces expériences devaient nous renseigner notam-

ment sur l'influence des toxines mêlées aux microbes injectés. C'est pourquoi, pour éviter la dilution très grande des toxines, la quantité de liquide (du bouillon ou de la solution physiologique) que nous avons employé pour le lavage du péritoine était dans ce cas strictement celle qui nous était nécessaire pour nos injections. Ce liquide, plus ou moins louche et contenant, à côté d'une grande quantité de microbes, une quantité considérable de globules blancs dégénérés, était injecté tel quel, après avoir été seulement filtré à travers la toile qui ne pouvait arrêter qu'une petite quantité de globules blancs.

Nous avons fait quatre expériences avec l'injection de ce liquide (lapins n°s 15, 16, 17 et 18). Dans les deux premières le liquide était préparé par le lavage du péritoine avec du bouillon, dans les deux dernières par son lavage avec de la solution physiologique. Les lapins furent tués respectivement 8, 5, 3 et 5 minutes après l'injection. Les résultats de toutes ces expériences étaient tout à fait identiques. Dans le foie et dans les poumons nous n'avons pu déceler aucune trace de phagocytose : les microbes libres se trouvaient en grande abondance à côté des cellules phagocytaires vides. *Les microbes mélangés avec les substances contenues dans la cavité péritonéale d'un lapin mort ne sont donc pas phagocytés dans l'organisme d'un lapin normal.*

Après avoir obtenu ce résultat, nous avons tenté de débarrasser les microbes des substances avec lesquelles ils étaient mélangés dans notre liquide. Pour atteindre ce but nous avons procédé de la manière suivante.

Après avoir préparé le liquide par quelques lavages successifs du péritoine d'un lapin mort, nous l'avons dilué par l'addition du bouillon ou de la solution physiologique stérilisés de manière à obtenir un volume égal à 200-300 centimètres cubes. Ce liquide, distribué dans des tubes à épreuve, était soumis à la force centrifuge pendant 1 heure-1 h. 1/2. Après ce temps il se déposait au fond de chaque tube un précipité bien adhérent, de sorte que le liquide clair surnageant pouvait être totalement éliminé. Le précipité ainsi obtenu était un mélange de microbes et des

globules blancs dégénérés, un mélange qui pouvait être considéré comme dépourvu de substances solubles, ces dernières étant entièrement éliminées avec le liquide. En délayant ce mélange de microbes et de globules blancs dans une petite quantité de bouillon ou de solution physiologique, nous observons qu'une partie seulement de notre dépôt se délaye facilement, tandis qu'une autre se présente sous forme des flocons qui nagent dans le liquide. L'étude microscopique nous a montré que ces flocons ne sont autre chose qu'une agglomération des globules blancs, agglutinés sous l'influence de la force centrifuge. Une simple filtration à travers de la toile ou de la ouate de verre nous permet facilement de les écarter, de sorte que le liquide filtré, à en juger par l'étude microscopique, se présente comme une culture pure des microbes.

Nous avons fait cinq expériences avec l'injection intraveineuse du liquide ainsi préparé (les lapins n°s 19, 20, 21, 22 et 23). Dans les expériences n°s 19, 21 et 22 le liquide à injecter était préparé avec du bouillon, dans les expériences n°s 20 et 23 — avec de la solution physiologique. Tous les lapins étaient tués 5 minutes après l'injection, sauf le lapin n° 19 qui était tué 8 minutes après avoir reçu le liquide dans la veine.

Toutes ces expériences nous ont donné des résultats concordants. Dans tous les cas nous avons réussi à observer, dans le foie et dans les poumons, des signes plus ou moins évidents de la phagocytose. Cette phagocytose dans laquelle prenaient part les globules blancs (dans les poumons et dans le foie) et les macrophages hépatiques (dans le foie) était toujours, conformément à ce que nous avons trouvé dans notre série d'expériences précédentes, beaucoup plus faible que celle qu'on observe après l'injection des microbes de culture : on ne trouve dans l'intérieur d'une cellule que quelques microbes, les phagocytes bourrés de microbes font complètement défaut. En outre, l'intensité de la phagocytose dans toutes nos expériences était différente. Tandis que dans les expériences n°s 19, 22 et 23, la phagocytose était tout à fait évidente et avait la même netteté que dans les expé-

riences précédentes (injection de microbes provenant du tissu cellulaire sous-cutané), dans les expériences n°s 20 et 21 il était beaucoup plus difficile de la constater, une grande majorité des microbes restant complètement libres. Évidemment, l'individualité des animaux joue ici un rôle considérable.

Les deux conclusions suivantes se dégagent des expériences décrites :

1° La présence des toxines et des substances attirantes dans le liquide injecté est capable d'empêcher la phagocytose : les microbes, débarrassés de ces substances, sont, au moins en partie, englobés, tandis que les mêmes microbes, mélangés avec le liquide dans lequel ils se trouvaient dans l'organisme de l'animal succombé, évitent complètement la phagocytose.

2° L'influence des toxines n'est pas la cause unique qui empêche la phagocytose dans les derniers stades de la maladie, parce que l'élimination des toxines ne fait réapparaître la phagocytose qu'à un degré relativement faible.

Avant que nous puissions considérer ces résultats comme définitifs, nous devons encore éliminer une objection qui pourrait être présentée contre nos conclusions ci-dessus.

Dans mon article précédent j'ai démontré que les microbes, développés dans le sérum du sang extrait du corps d'un lapin malade immédiatement avant sa mort et laissé pendant 24 heures à l'étuve, sont phagocytés, après leur injection intra-veineuse, de la manière la plus énergique, sans qu'il soit nécessaire de les séparer du sérum. Étant donné que les microbes qui se trouvent dans l'organisme malade, pendant les derniers stades de la maladie, restent toujours libres, nous pouvons donc conclure que le séjour à l'étuve pendant 24 heures change complètement les propriétés des microbes et rend facilement phagocytables ceux qui ne l'étaient point auparavant.

En partant de ce fait bien constaté, on pourrait interpréter les résultats de nos expériences actuelles de la manière suivante.

On pourrait notamment dire que les microbes, contenus dans le liquide péritonéal et injectés aussitôt après sa prépa-

ration, ne sont pas phagocytés, parce que ces microbes n'ont point eu de temps pour subir un changement quelconque de leurs propriétés : ce sont les mêmes microbes qui viennent de tuer l'animal infecté et qui ne sont point phagocytables. Quant aux microbes que nous avons séparés par la force centrifuge des substances contenues dans le liquide primitif, ce sont les microbes qui ont séjourné dans le bouillon ou dans la solution physiologique pendant les 2 ou 3 heures qui étaient nécessaires pour accomplir leur séparation. Il est donc possible que ces microbes fussent devenus phagocytables non parce qu'ils étaient séparés des toxines, mais parce que leur séjour dans le liquide leur a fait subir des changements qui les ont rendus phagocytables.

Vu la possibilité de cette objection, j'ai entrepris encore trois séries d'expériences pour m'assurer si le séjour des microbes dans le liquide, à la température de la chambre, était en état de les rendre plus phagocytables. Le liquide à injecter était préparé par un simple lavage du péritoine des lapins, immédiatement après leur mort, avec une petite quantité de bouillon (deux premières séries) ou de solution physiologique (troisième série).

Dans la première série d'expériences le liquide préparé était divisé en deux parties qui étaient injectées dans la veine des deux lapins (n°s 24 et 25), l'une aussitôt après sa préparation et l'autre après un séjour à température ordinaire de chambre pendant 3 h. 5. Les deux lapins ont été tués 8 minutes après l'injection.

Dans la deuxième série le liquide préparé était divisé en trois parties et injecté aux trois lapins (n°s 26, 27 et 28). Ces injections ont eu lieu : aussitôt après la préparation du liquide (le lapin n° 26), 3 h. 40 après sa préparation (le lapin n° 27), et enfin, 14 h. 15, après la préparation du liquide (le lapin n° 28). Tous les lapins ont été tués 8 minutes après l'injection.

Dans la troisième série le liquide préparé était injecté aussi aux trois lapins, dont l'un (le lapin n° 29) l'a reçu immédiatement après sa préparation, et deux autres — 4 h. 17 (le lapin n° 30) et 19 h. 53 (le lapin n° 31) après.

Les lapins ont été aussi tués 8 minutes après l'injection.

Toutes ces expériences ont donné les résultats tout à fait identiques : la phagocytose dans les organes (foie et poumons) faisait complètement défaut.

Ainsi le séjour des microbes dans le bouillon et dans la solution physiologique, pendant plusieurs heures, à la température ordinaire, ne les rend pas plus phagocytables. Nous devons donc conclure que les microbes, séparés par la force centrifuge du liquide primitif, sont devenus plus phagocytables uniquement parce que cette séparation a écarté les toxines et les autres substances attirantes qui masquaient pour les phagocytes la présence des microbes.

En résumant les résultats de toutes les expériences multiples que nous avons décrites dans ce deuxième chapitre, nous pouvons dire que ces expériences ont élucidé en partie la question principale de notre travail actuel, à savoir la connaissance des causes de l'absence complète de la phagocytose pendant les derniers stades du choléra des poules chez le lapin. Elles nous ont montré notamment qu'une des causes de ce phénomène se trouve dans la saturation des liquides et des tissus de l'animal malade par les toxines ou quelques autres substances qui, en exerçant sur les phagocytes une action attirante, les empêchent de sentir la présence des microbes et, par conséquent, de les englober : si nous débarrassons les microbes de ces substances, ils deviennent alors manifestement phagocytables.

III. — LA PHAGOCYTOSE EST-ELLE EMPÊCHÉE PAR LES CHANGEMENTS DE PROPRIÉTÉS DES MICROBES

Après avoir constaté que la présence des toxines dans l'organisme de l'animal infecté exerce une action empêchante sur la phagocytose, nous ne pouvons pas encore considérer notre question comme complètement résolue, car, à côté de l'influence des toxines, il est encore possible que les changements des propriétés des microbes puissent aussi exercer sur la phagocytose une action plus ou moins évidente. En effet, d'après tout ce que nous avons observé jusqu'ici et comme je l'ai déjà mentionné dans le chapitre précédent, il

est nécessaire d'admettre que l'absence complète de la phagocytose pendant les derniers stades de la maladie est due, au moins en partie, à ce que les microbes que nous extrayons de l'organisme mort se différencient de ceux que nous avons dans nos cultures. Pour noter cette différence, nous désignerons dans la suite ces microbes comme *microbes de culture* et *microbes de cadavre*.

Les faits suivants qui nous sont déjà connus plaident en faveur de la profonde différence entre les microbes de culture et les microbes de cadavre.

En premier lieu je veux attirer l'attention du lecteur sur ce fait, bien démontré dans mes travaux précédents, que les microbes de culture, ensemencés par une prise de sang de l'animal aussitôt après sa mort, ainsi que les microbes qui se développent dans le sérum du sang extrait de l'animal pendant les derniers stades de sa maladie, étant injectés dans le sang d'un lapin normal, sont phagocytés d'une manière très énergique. Et cependant ces cultures, et surtout celles sur le sang du lapin malade, doivent contenir une quantité considérable de toxines. Si nous comparons avec ces faits ce que nous avons appris dans le chapitre précédent, à savoir que les microbes de cadavre, pour devenir phagocytables, doivent être séparés au préalable de toutes les substances avec lesquelles ils se trouvaient mélangés dans le corps de l'animal mort, nous devons en conclure que la phagocytabilité des microbes de cadavre est très différente de celle des microbes de culture.

D'un autre côté, nous avons toujours observé, même dans les expériences les plus réussies de notre chapitre précédent, que la phagocytose était relativement faible, et cependant les procédés que nous avons employés pour la séparation des microbes et des toxines étaient évidemment très puissants et ne pouvaient laisser dans le liquide qu'une minime quantité de toxines. Cette faiblesse de la phagocytose dans les conditions les plus favorables nous montre, elle aussi, que les microbes de cadavre ont acquis les propriétés spéciales qui leur permettent en général d'éviter très facilement l'englobement par les phagocytes.

Pour prouver définitivement la réalité de la différence entre les microbes de cadavre et les microbes de culture et pour nous faire une idée, au moins approximative, de la grandeur de cette différence, nous avons entrepris encore une série d'expériences qui seront l'objet du chapitre actuel.

L'idée générale qui m'a guidé pendant ces expériences était la suivante.

Dans le chapitre précédent nous avons vu qu'il y a des conditions déterminées dans lesquelles les microbes de cadavre ne sont point phagocytés. Si nous mettons à présent dans les mêmes conditions les microbes de culture, les phénomènes observés nous permettront évidemment de conclure au sujet de l'identité ou de la différence de ces microbes. En effet, si l'absence de la phagocytose vis-à-vis des microbes de cadavre dépend uniquement des conditions extérieures, alors les microbes de culture, placés dans les mêmes conditions, ne seront pas, eux aussi, phagocytés; si, au contraire, l'absence de la phagocytose est déterminée par les propriétés spéciales des microbes de cadavre, les microbes de culture seront phagocytés dans les conditions où les microbes de cadavre restaient complètement libres.

Nous savons, d'après les faits décrits dans le chapitre précédent, que les microbes contenus dans une émulsion, préparée avec le foie d'un lapin mort, étant injectés dans le sang d'un lapin normal, ne sont point phagocytés par les globules blancs même dans les cas où nous avons pris tous les soins pour les débarrasser, autant que possible, des toxines et des substances attirantes, provenant du foie mort; les toxines et les autres substances analogues, qui ne pouvaient être éliminées et se trouvaient encore dans le liquide à injecter étaient évidemment suffisantes pour empêcher complètement la phagocytose. A présent nous nous sommes décidés à mélanger les microbes de culture avec les toxines les plus fortes que nous avons pu extraire du foie mort, pour les mettre ainsi dans les conditions les plus défavorables à la phagocytose.

Dans ce but nous avons ensemencé 100 centimètres cubes de bouillon avec une prise de sang du cœur d'un lapin, suc-

combé à la suite de l'infection par les microbes du choléra des poules. Dans la culture qui s'est développée après 24 heures de séjour de ce liquide à l'étuve, les microbes étaient séparés du bouillon de culture par la force centrifuge et délayés dans un liquide préparé de la manière suivante. Le foie d'un lapin qui venait de succomber à la suite de l'infection était trituré dans une petite quantité de bouillon. La bouillie semi-fluide que nous avons ainsi obtenue était soumise à la centrifugation pendant une heure et demie. Il s'en sépara ainsi une couche de liquide louche et teinté en rouge, qui devait être très riche en toxines solubles et qui contenait en outre beaucoup de microbes et de débris cellulaires de tissu du foie. C'est dans ce liquide que nous avons délayé la moitié de nos microbes séparés de culture, tandis que l'autre moitié était délayée dans du bouillon pur.

Ces deux mélanges étaient injectés dans le sang de deux lapins normaux. L'injection du mélange des microbes et du bouillon pur nous servait à contrôler la phagocytabilité des microbes, dans les conditions normales, tandis que l'injection des microbes mélangés avec les toxines devait nous fournir des indications sur l'influence des toxines sur les processus phagocytaires.

Nous avons fait deux expériences de ce genre pour lesquelles nous avons sacrifié quatre lapins (les lapins n°s 32, 33, 34 et 35), dont chacun a reçu les microbes contenus dans 50 centimètres cubes de culture en bouillon. Les lapins n°s 32 et 34 ont reçu les microbes avec toxines, les lapins n°s 33 et 35 ces mêmes microbes, mais sans toxines. Tous les lapins ont été tués 5 minutes après l'injection.

L'examen microscopique des organes de tous ces animaux nous a montré la présence d'une phagocytose très intense. Dans les poumons, comme dans le foie, nous avons trouvé une grande quantité de phagocytes (de globules blancs dans les poumons, de globules blancs et de macrophages hépatiques dans le foie) contenant des microbes dans leur protoplasma. Beaucoup de ces phagocytes étaient complètement bourrés de microbes.

L'injection des toxines avec les microbes ne pouvait donc empêcher la phagocytose de se produire d'une manière extrêmement énergique. Il me semble pourtant que la phagocytose chez les lapins n°s 32 et 34 qui ont reçu des microbes avec les toxines était un peu moins intense et la quantité de microbes libres, un peu plus considérable que chez les lapins n°s 33 et 35. Mais cette différence, d'ailleurs relativement faible, peut être expliquée par la présence dans les toxines injectées aux lapins n°s 32 et 34, des microbes de cadavre qui ne pouvaient être phagocytés dans ces conditions.

Ainsi *les mêmes toxines qui empêchent complètement la phagocytose des microbes de cadavre n'ont aucune ou presque aucune influence sur la phagocytabilité des microbes de culture qui sont, en présence de ces toxines, englobés d'une manière très énergique. Les microbes de cadavre se distinguent donc profondément des microbes de culture et cette différence constitue la cause principale de l'absence de la phagocytose dans les derniers stades de la maladie.*

Après avoir constaté que les microbes qui se trouvent dans l'organisme malade au moment de sa mort se distinguent profondément des microbes de culture, nous devons nous poser cette question : en quoi consiste ce changement des microbes qui les rend difficilement phagocytables ?

Nous ne pouvons répondre à cette question que d'une manière plus ou moins hypothétique.

D'après les idées courantes, on aurait invoqué dans ce cas la chimiotaxie négative, la répulsion des phagocytes par les microbes. Mais j'ai démontré dans mon article précédent que la présence de la chimiotaxie négative chez les phagocytes est en général très difficilement admissible. En outre les expériences de notre deuxième chapitre nous ont montré que les microbes de cadavre ne repoussent point les phagocytes et peuvent même être englobés par eux dans les conditions favorables, à savoir les conditions où le milieu dans lequel les microbes et les phagocytes sont mis en contact ne contient point de toxines. C'est pourquoi nous devons tenter de concilier la phagocytabilité difficile des microbes de

cadavre avec les idées générales développées dans mon article précédent, d'après lesquelles l'absence de la phagocytose est toujours due à ce que les phagocytes ne sont pas irrités par les microbes d'une manière suffisante et qu'ils ne les sentent que très difficilement. La question posée ci-dessus se transforme alors de la façon suivante : quel doit être le changement des microbes qui pourrait les rendre incapables, vers la fin de la maladie, d'irriter la sensibilité des phagocytes et par conséquent de les attirer?

L'attraction des phagocytes par les microbes étant due à l'action irritante des toxines, nous ne pouvons donner une autre réponse à la question posée que celle-ci : l'action irritante, c'est-à-dire la quantité[1] de toxines qui se répandent de la surface des microbes dans le liquide ambiant, devient, pendant la marche progressive de la maladie, de plus en plus faible et atteint son minimum vers la mort de l'animal infecté. Il est évident que cette supposition nous permettrait d'expliquer, d'une manière tout à fait satisfaisante, l'affaiblissement graduel et finalement la disparition complète de la phagocytose; la quantité de toxines qui entourent immédiatement chaque microbe étant diminuée, les microbes doivent être sentis par les phagocytes de plus en plus difficilement, et les processus phagocytaires doivent s'affaiblir et même disparaître complètement.

Notre hypothèse, exprimée dans cette forme, semble être un peu trop vague. Pour lui donner une forme plus précise et plus à la portée de la discussion, il est nécessaire d'aborder auparavant la question sur la provenance des toxines qui entourent les microbes et agissent sur les phagocytes d'une manière irritante.

En ce qui concerne la provenance de ces toxines, il me semble possible de faire à ce sujet deux suppositions différentes qui découlent, toutes les deux, de nos connaissances actuelles bien établies. En prenant pour base ces deux sup-

1. Quoique l'action irritante des toxines puisse être déterminée tant par leur quantité que par leur qualité, j'ai admis néanmoins dans le texte, pour simplifier nos discussions, que c'est la quantité de toxines qui joue ici un rôle prépondérant.

positions, nous pouvons donner à notre hypothèse deux formes qui se distinguent entre elles par plusieurs particularités et doivent être, par conséquent, traitées séparément.

Tout d'abord nous pouvons supposer, avec la grande majorité de bactériologistes, que les toxines *sont sécrétées* par les microbes, c'est-à-dire qu'elles sont le produit physiologique de leur vie. Notre hypothèse pourra alors être exprimée de la manière suivante : les microbes qui se développent dans l'organisme animal pendant la marche progressive de la maladie perdent peu à peu leur faculté de sécréter les toxines et deviennent par ce fait de plus en plus difficilement phagocytables. Ainsi les microbes de culture sont, d'après cette hypothèse, ceux qui sécrètent beaucoup, et les microbes de cadavre ceux qui sécrètent très peu de toxines.

Considérant que les rapports entre les microbes de cadavre et les microbes de culture sont très analogues ou même identiques aux rapports qui existent en général entre les microbes d'une grande et d'une petite virulence, nous pouvons encore formuler notre hypothèse de la manière suivante : la différence entre les microbes peu virulents (microbes de culture) et ceux d'une virulence très grande (microbes de cadavre) consiste en ce que les premiers sécrètent beaucoup et les seconds seulement très peu de toxines, en un mot, que la virulence des microbes change en raison inverse de leur toxicité ; plus les microbes sont toxiques, plus ils sont inoffensifs, et *vice versa*, une grande virulence des microbes dépend de leur faible toxicité.

Exprimée d'une telle manière, notre hypothèse semble être tout à fait paradoxale. Mais il est facile de démontrer que. même sous cette forme, elle est facilement soutenable.

En effet, nous ignorons actuellement la nature de propriété inhérente aux microbes, que nous appelons *virulence*, Nous savons seulement que, parmi des microbes différents. il y en a qui sont surtout dangereux, qui tuent inévitablement l'animal infecté, en inondant en grande quantité tous les liquides et les tissus de son corps. Ce sont ces microbes très dangereux que nous appelons les microbes virulents.

Pour comprendre cette virulence, il est donc nécessaire d'expliquer pourquoi les microbes donnés sont capables de se multiplier sans obstacle dans l'organisme infecté et de le faire très vite succomber.

Quoiqu'une explication de la virulence, qui serait basée sur les faits réels, fasse complètement défaut, néanmoins beaucoup d'auteurs semblent être convaincus que la virulence extrême des microbes coïncide avec leur toxicité extrême. Ce sont notamment les partisans de la chimiotaxie négative qui doivent adopter ce point de vue, parce qu'ils expliquent l'absence de la phagocytose vis-à-vis des microbes virulents par la répulsion des phagocytes, due à des toxines microbiennes extrêmement fortes. L'absence de la phagocytose est donc, pour ces auteurs, la conséquence d'une grande toxicité des microbes.

D'un autre côté, le même résultat, c'est-à-dire l'absence de la phagocytose, peut être aussi bien expliqué par l'hypothèse que j'ai formulée ci-dessus et qui est tout à fait contraire à celle des partisans de la chimiotaxie négative, parce qu'elle admet que les microbes virulents ne sont pas englobés grâce à leur toxicité trop faible et insuffisante pour exciter les phagocytes.

Laquelle de ces deux opinions diamétralement opposées est la plus probable ?

Il me semble que les faits réels plaident plutôt en faveur de mon hypothèse.

En premier lieu, je veux attirer l'attention du lecteur sur ce fait bien connu que beaucoup de microbes saprophytes, dont la virulence est par conséquent nulle, sécrètent des toxines qui peuvent tuer l'animal en une dose relativement faible, c'est-à-dire des toxines extrêmement fortes. Comme exemples, je peux citer les microbes de la putréfaction, le bacillus prodigiosus, etc. Tous ces microbes ne sont point virulents et, injectés dans le sang d'animal, ils disparaissent du corps très vite, évidemment englobés et digérés par les phagocytes.

Ensuite, je ferai remarquer que, parmi les microbes pathogènes, il y a un groupe de microbes extrêmement

toxiques. Ce sont les microbes du tétanos, de la diphtérie, du choléra, etc. Il est bien connu pour tous ces microbes qu'ils deviennent très facilement la proie des phagocytes et qu'ils peuvent être pour l'organisme tout à fait inoffensifs, à la condition de les injecter à l'animal sans la dose mortelle de toxine et de ne pas les protéger d'une manière quelconque contre les phagocytes. Ces microbes doivent donc être rangés parmi les microbes non virulents ou, au moins, très peu virulents. Et cependant leur toxicité est extrême.

Enfin je citerai les microbes qu'on range généralement parmi les microbes les plus virulents, comme, par exemple, la bactéridie charbonneuse et les microbes du choléra des poules. Parallèlement à la virulence extrême de ces microbes nous voyons que leur toxicité est extrêmement faible. Ni dans les cultures de ces microbes ni dans l'organisme des animaux ayant succombé, on n'a réussi à constater la présence de toxines qui, par l'intensité de leur action sur l'animal, pourraient être comparées aux toxines des maladies toxiques citées ci-dessus.

D'après ces exemples, nous pouvons donc affirmer que le rapport inverse entre la virulence et la toxicité des microbes différents, se trouve réalisé sinon toujours, du moins dans beaucoup de cas bien connus. Alors, on ne peut plus considérer comme paradoxale la supposition que le même rapport soit réalisé dans beaucoup de cas où les microbes virulents et atténués appartiennent à la même espèce, c'est-à-dire, que l'exagération de la virulence d'un microbe soit due à l'affaiblissement de sa toxicité.

C'est pourquoi je ne serais point surpris, si on parvenait un jour à démontrer que la transformation des microbes virulents en vaccins fût déterminée, dans quelques cas, par l'exagération de leur toxicité et, inversement, que l'exagération de virulence des microbes pendant la marche progressive de la maladie consistât en ce qu'ils deviennent graduellement de moins en moins toxiques et, par ce fait, échappent de plus en plus facilement à la phagocytose.

Cependant, en ce qui concerne notre cas actuel, c'est-à-

dire le changement éprouvé par les microbes du choléra des poules dans les derniers stades de la maladie, je ne crois pas probable qu'il puisse consister uniquement dans l'affaiblissement de la toxicité des microbes, parce que les toxines sécrétées par eux sont déjà d'emblée très faibles. Nous devons donc chercher une autre explication du fait que les phagocytes renoncent à englober ces microbes. Cette explication, elle aussi, peut être fournie par mon hypothèse, à la condition que je lui donne une forme un peu différente de celle que nous venons de discuter.

Jusqu'ici, nous avons toujours supposé que les toxines qui entourent les microbes et exercent sur les phagocytes une action chimiotaxique positive, sont sécrétées par les microbes d'une manière active. Mais ces toxines peuvent avoir encore une provenance tout à fait différente, qui a jusqu'ici attiré trop peu l'attention des auteurs.

Il est généralement admis que les liquides de l'organisme, loin d'être les milieux de culture les plus appropriés pour la vie des microbes, exercent souvent sur ces derniers une action destructive plus ou moins manifeste. Ces propriétés bactéricides des liquides organiques sont très répandues; elles se trouvent non seulement dans les liquides des animaux réfractaires, mais aussi dans le corps des animaux sensibles. Il est très probable que les substances bactéricides, comme l'a développé en détail M. Metchnikoff, soient des ferments protéolitiques, capables de solubiliser le corps des microbes. En effet, dans les cas les plus classiques de l'action bactéricide (le phénomène de Pfeiffer), les microbes sont dissous très vite sous l'influence de ces substances. Il est probable que le phénomène conserve le même caractère dans tous les cas de l'action bactéricide, c'est-à-dire que les substances bactéricides tendent en général à dissoudre le corps des microbes, même alors que leur action est très faible. Dans ce dernier cas, nous devons donc admettre que la substance qui se trouve à la surface des microbes se dissout peu à peu dans le liquide ambiant. La dissolution étant très lente, elle peut rester sans influence sensible sur le développement et la multiplication des microbes. Mais,

grâce à cette action, les microbes doivent être toujours entourés par une couche mince de bactérioprotéines dissoutes qui, comme Buchner l'a démontré, ont une action chimiotaxique très développée. C'est pourquoi les microbes doivent, dans ces conditions, attirer les phagocytes d'une manière très énergique et être englobés par eux. Ainsi, nous pouvons bien comprendre que dans le cas où l'action bactéricide des liquides organiques est très nette, il doit y avoir une phagocytose prononcée, tandis que dans le cas contraire, où l'action bactéricide fait défaut, la phagocytose peut être absente.

Si nous supposons maintenant que les microbes de culture se soumettent facilement à l'action bactéricide du sang, tandis qu'ils deviennent, après leur séjour dans l'organisme de l'animal infecté, capables de s'opposer à cette action, nous pourrons bien comprendre pourquoi les microbes de culture, en laissant une partie de leur substance se dissoudre dans le liquide ambiant, sont bien sentis et, par conséquent, énergiquement englobés par les phagocytes, tandis que les mêmes microbes, après avoir acquis la propriété de se défendre contre l'action des substances bactéricides, ne peuvent plus être phagocytés.

Dans cette hypothèse nous avons une explication qui me semble très vraisemblable et qui peut très bien nous rendre compte de l'absence complète de la phagocytose vers la fin de la maladie que nous étudions à présent. En outre, je peux citer quelques faits réels qui plaident évidemment en sa faveur.

En étudiant, dans mes travaux précédents, la marche de la maladie charbonneuse et du choléra des poules chez les lapins, je fus frappé par le fait que, chez les animaux tués immédiatement après l'injection de la culture, les microbes se colorent relativement mal sur les coupes des organes, et leurs contours sont toujours peu nets, comparés aux mêmes microbes que nous trouvons dans les organes pendant les derniers stades de la maladie. Il est évident que ce fait peut être considéré comme une conséquence directe de notre hypothèse actuelle : les microbes que nous trouvons

dans les organes, immédiatement après l'injection, sont les microbes de culture, et leur faible coloration ainsi que l'absence des contours nets peuvent être déterminées par l'action dissolvante des substances bactéricides, tandis que les microbes de la fin de la maladie nous montrent, par leur coloration excellente et par la netteté de leurs contours, qu'ils s'opposent très bien à cette action.

En faveur de cette manière de voir, je peux citer encore un fait, bien démontré par M. Bordet dans son article que j'ai analysé en détail dans mon travail dernier. M. Bordet a notamment constaté que les streptocoques qui, aussitôt après leur introduction dans l'organisme de l'animal, sont très bien englobés par les leucocytes, deviennent, dans les stades plus éloignés de la maladie, difficilement phagocytables, en acquérant en même temps une auréole particulière qui les laisse facilement distinguer des streptocoques ordinaires. Cette auréole, M. Bordet la considère comme un signe de la sécrétion par les microbes des toxines qui adhèrent à leur corps et repoussent les phagocytes. L'explication de M. Bordet me paraît tout à fait invraisemblable. Si des toxines sécrétées par les microbes sont solubles, elles ne peuvent former une auréole quelconque autour des microbes, parce qu'elles doivent être réparties uniformément dans le liquide ambiant pendant toutes les manipulations qui sont nécessaires pour la coloration des microbes. Ainsi l'auréole des streptocoques ne peut être composée par les toxines solubles. Si, au contraire, ces toxines sont insolubles, elles ne peuvent repousser les phagocytes, puisque les phagocytes ne pourraient être repoussés que par les substances qui sont capables de les affecter chimiquement, c'est-à-dire par les substances solubles. Il me semble beaucoup plus probable d'admettre que l'auréole de M. Bordet n'est autre chose qu'une membrane indifférente, sécrétée par les microbes sur leur surface et qui les protège contre l'action bactéricide des liquides organiques. Grâce à cette protection les microbes ne sont plus entourés par une couche de bactérioprotéines dissoutes, ne sont plus sentis par les phagocytes et échappent, par conséquent, à l'englobement par ces derniers.

En partant de cette manière de voir, nous pouvons aussi nous faire une idée sur la différence qui existe entre les microbes atténués et les microbes virulents, idée qui se distingue de celle que nous avons développée ci-dessus. Cette différence peut notamment consister en ce que les microbes atténués ne sont pas capables de se défendre d'une manière décisive contre l'action bactéricide des liquides organiques et laissent une partie de leur substance échapper dans le milieu ambiant, tandis que les microbes virulents, accoutumés à la vie dans l'organisme animal, ne sont point affectés par ces substances, soit d'emblée soit après un court séjour dans le corps de l'animal infecté. C'est pourquoi les microbes atténués sont plus facilement phagocytés que les microbes virulents.

Quoi qu'il en soit, les discussions théoriques, développées dans ce chapitre au sujet des changements qu'éprouvent les microbes pendant leur séjour dans l'organisme de l'animal infecté et qui les laissent facilement échapper à la phagocytose, nous montrent clairement que l'absence de la phagocytose et la chimiotaxie négative sont deux choses tout à fait différentes. Il n'est pas dorénavant permis, comme le faisaient jusqu'ici M. Metchnikoff et son école (par exemple dans l'article de MM. Silberberg et Zielony, paru récemment dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901), d'affirmer l'existence de la chimiotaxie négative des phagocytes uniquement d'après le fait de l'absence de la phagocytose dans quelques cas particuliers.

IV. — RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Résumons à présent les résultats principaux de notre travail actuel.

En cherchant à élucider les causes de l'absence de la phagocytose vers les derniers stades du choléra des poules et en nous guidant par cette idée que la chimiotaxie négative, c'est-à-dire la répulsion des phagocytes par les miciobes, ne joue ici aucun rôle, nous avons pris tout d'abord en considération que les processus phagocytaires peuvent se trouver,

en général, sous la dépendance : 1° des propriétés des phagocytes; 2° des propriétés du milieu et 3° des propriétés des microbes.

D'après les expériences multiples, nous sommes arrivés aux résultats suivants :

1° L'absence de la phagocytose vers les derniers stades du choléra des poules ne dépend guère de changements quelconques des cellules phagocytaires;

2° Le changement de milieu, c'est-à-dire la saturation des liquides organiques par les toxines microbiennes qui, par leur présence, doivent empêcher les phagocytes de sentir la présence des microbes et de les englober, ne peut être invoqué comme cause de l'absence de la phagocytose que dans une mesure très restreinte.

3° Les causes de l'absence de la phagocytose résident principalement dans les changements des microbes qui sont devenus très difficilement phagocytables. En ce qui concerne le côté intime de ce changement, deux hypothèses se présentent à notre esprit : ou bien les microbes sont devenus, vers la fin de la maladie, trop peu toxiques et ne peuvent, par conséquent, être sentis et englobés par les phagocytes; ou bien ils ont acquis la propriété de n'être plus influencés par les substances bactéricides, ce qui doit avoir la même conséquence, c'est-à-dire l'absence de l'action irritante des bactérioprotéines sur les phagocytes et l'absence plus ou moins complète de la phagocytose. Dans notre cas (choléra des poules) la seconde hypothèse est préférable.

D'après ces résultats, les processus qui se passent dans l'organisme de l'animal malade peuvent être représentés de la manière suivante.

Les microbes du choléra des poules étant trop peu toxiques, sont en général très difficilement sentis par les phagocytes du lapin. Mais, étant injectés dans le sang en tant que microbes de culture, ils sont influencés par les substances bactéricides et s'entourent d'une couche de bactérioprotéine dissoute qui, par son action irritante sur les phagocytes, devient la cause de l'englobement énergique des microbes et de leur destruction dans l'intérieur des cellules.

C'est pourquoi les processus phagocytaires sont si développés pendant les premiers stades de la maladie. Le peu de microbes qui ont échappé à cette destruction et sont parvenus à se multiplier deviennent le point de départ d'une nouvelle génération de microbes qui, ayant acquis une certaine accoutumance à la vie dans le sein de l'organisme infecté, s'opposent déjà avec plus de succès à l'action bactéricide des liquides organiques. Ces microbes, en irritant les phagocytes d'une manière plus faible qu'auparavant, doivent donc échapper à la phagocytose et à la destruction plus facilement que ne le pouvaient faire les microbes de culture, et donner une série de nouvelles générations qui deviennent, par ce même procédé de l'accoutumance à l'action bactéricide, de plus en plus difficilement phagocytables. Ainsi, les processus phagocytaires étant toujours très développés, le nombre de microbes qui se multiplient librement dans l'organisme malade, devient de plus en plus considérable. Enfin, quand l'accoutumance des microbes à l'action bactéricide se trouve définitivement établie et quand la saturation des liquides organiques par les toxines microbiennes rend les phagocytes complètement insensibles à l'action irritante de ce peu de toxines que les microbes sécrètent encore, la phagocytose, après avoir passé par les stades successifs de son affaiblissement, doit disparaître complètement : les microbes, se trouvant en abondance dans le voisinage immédiat des phagocytes, ne sont pas du tout sentis par ces derniers et restent tous libres[1].

1. La même explication peut être donnée aussi aux phénomènes observés dans les cas où l'infection de l'animal se fait par la voie sous-cutanée ou intra-péritonéale. Une seule différence que nous devons trouver dans ces cas consiste en ce que l'accoutumance progressive des microbes à l'action bactéricide doit se produire sur la place même où les microbes sont injectés. C'est pourquoi nous devons observer à l'endroit de l'inoculation les changements graduels de l'intensité de la phagocytose. Cette phagocytose, très intense aussitôt après l'inoculation, doit devenir de plus en plus faible et enfin disparaître complètement. Quant aux organes internes, la phagocytose doit y être toujours relativement faible ou même absente, parce que les microbes qui y sont transportés sont ceux qui ont échappé à la phagocytose dans le point de l'inoculation et qui ont déjà acquis une résistance plus ou moins grande - l'action bactéricide. C'est notamment le résultat qui fut obtenu dans mon laboratoire, il y a déjà trois ans, par M. Egounoff, mais qui n'était pas encore jusqu'ici publié. Récemment le même résultat a été obtenu dans le labora-

Dans ce qui précède nous avons déjà épuisé tout ce qui se rattache immédiatement à notre question principale, c'est-à-dire aux causes qui s'opposent à la phagocytose pendant les derniers stades du choléra des poules chez les lapins. Mais les résultats que j'ai obtenus pendant mes recherches peuvent avoir encore une portée beaucoup plus générale, grâce aux conclusions théoriques qui s'en dégagent plus ou moins directement.

Je tenterai à présent de formuler et de préciser avec plus de détails ces conclusions générales :

a) L'absence complète de la phagocytose vers la fin du choléra des poules chez les lapins ne peut plus être invoquée comme preuve en faveur de la présence chez les phagocytes de la chimiotaxie négative, parce qu'elle peut être très bien comprise, en admettant que la chimiotaxie négative des phagocytes fasse complètement défaut.

b) L'absence de la phagocytose étant un phénomène qui s'observe dans les derniers stades de plusieurs maladies micoobiennes, il est très probable que l'explication que j'en ai donnée dans le choléra des poules pourra être appliquée aussi à d'autres maladies.

Cependant, je crois que nous n'avons pas encore le droit d'affirmer que les choses se passent dans tous les cas d'une manière tout à fait identique. Il est plutôt plus probable que l'importance relative des divers facteurs qui déterminent, dans un cas particulier, l'absence ou la faiblesse de la phagocytose soit différente selon les cas étudiés. Si le changement des microbes joue un rôle prépondérant dans le cas du choléra des poules, cela ne prouve nullement que la même cause doive avoir aussi une importance prépondérante dans toutes les autres maladies. Il me paraît bien possible que la saturation des liquides organiques par les toxines, qui, dans notre cas, avait, sur la phagocytose, une influence tout à fait secondaire, puisse avoir, dans les maladies plus toxiques, une influence beaucoup plus considérable ou même exclu-

toire de M. Metchnikoff par MM. Silberberg et Zielony qui ont tenté d'utiliser les phénomènes observés comme une preuve de l'existence chez les phagocytes de la chimiotaxie négative vis-à-vis des microbes virulents. D'après ce qui précède nous voyons que cette preuve est tout à fait illusoire.

sive. Il me paraît même possible que l'intoxication des phagocytes pourrait être aussi, dans quelques cas, une des causes de l'absence ou de la faiblesse de la phagocytose. Quoique les expériences de M. Bordet avec les streptocoques, que j'ai analysées en détail dans mon article précédent, ainsi que les miennes, faites avec les bacilles du choléra des poules soient défavorables à cette manière de voir, néanmoins nous ne pouvons nier *a priori* la possibilité de cas où les phagocytes soient très altérables par des toxines bactériennes déterminées, et où l'absence de la phagocytose puisse être causée par cette altérabilité. La question ne peut être tranchée que par des expériences nouvelles, analogues à celles que nous avons décrites dans notre article actuel, mais se rattachant à des maladies différentes.

c) Les rapports que nous avons constatés entre les microbes de culture et les microbes de cadavre étant très analogues à ceux qui existent entre les microbes atténués et les microbes virulents, nous pouvons en tirer quelques conclusions sur les causes qui déterminent la virulence et sur lesquelles des hypothèses plus ou moins probantes faisaient jusqu'ici complètement défaut. Nous avons vu notamment que la virulence des microbes pouvait se trouver sous la dépendance des deux facteurs suivants : de la toxicité des microbes et de leur résistance à l'action dissolvante des substances bactéricides. D'après cette hypothèse, les microbes virulents sont ceux qui sont peu toxiques ou très résistants à l'action bactéricide et qui, par conséquent, ne peuvent être sentis et englobés par les phagocytes. Les microbes atténués ou peu virulents sont au contraire ceux qui sont très toxiques ou peu résistants à l'action dissolvante des substances bactéricides, ce qui fait qu'ils sont facilement sentis et englobés par les cellules phagocytaires.

Quoique ces conclusions sur les causes de la virulence des microbes, dans la forme que je leur donne dans mon article actuel, soient tout à fait hypothétiques, néanmoins je crois qu'on ne peut nier leur importance, parce qu'elles peuvent facilement nous guider dans nos recherches ultérieures.

d) En admettant, conformément aux résultats de notre travail actuel, que la saturation du milieu par les toxines bactériennes ainsi que l'absence de l'action bactéricide soient capables d'empêcher la phagocytose, nous pouvons penser qu'il sera possible d'intervenir activement dans les processus phagocytaires qui se passent dans l'organisme malade, et notamment par l'injection de sérums antitoxiques et anti-infectieux.

En effet, il est prouvé par une grande série de travaux que ces sérums, injectés dans l'organisme avant ou après l'infection, ont une action manifeste sur les processus phagocytaires qui sont renforcés d'une manière très évidente. M. Metchnikoff et son école prétendent même que l'action préventive et curative des sérums est due à ce renforcement de la phagocytose, sans donner pourtant une explication suffisante de la manière dont ils agissent sur la phagocytose. Je dis « explication suffisante », parce que je ne peux considérer comme bien fondée leur vague affirmation que les sérums agissent, en irritant d'une manière spéciale les phagocytes qui deviennent ainsi beaucoup plus énergiques dans leur lutte contre les bactéries. Si cette affirmation était vraie, tous les sérums devraient agir d'une manière tout à fait identique : chaque sérum devrait avoir une action préventive et curative vis-à-vis de toutes les maladies bactériennes et aucune action spécifique ne pourrait avoir lieu. Or, nous savons que l'action des sérums est toujours spécifique : le sérum, obtenu par l'immunisation de l'animal contre une espèce particulière des microbes, n'a d'action préventive et curative qu'envers ces mêmes microbes et reste complètement sans action vis-à-vis de l'infection de l'organisme par les autres microbes quelconques. Nous devons donc affirmer que l'influence des sérums sur les processus phagocytaires, quoique bien établie par l'expérimentation, reste néanmoins jusqu'ici tout à fait incompréhensible.

Cet état de choses change complètement, si nous adoptons ma manière de voir sur l'influence que les toxines répandues dans le liquide et l'action bactéricide de ce der-

nier peuvent exercer sur les processus phagocytaires. A ce point de vue, cette connexion jusqu'ici si mystérieuse entre l'injection des sérums et le renforcement des processus phagocytaires devient non seulement complètement claire, mais même déjà nécessaire *a priori*.

Admettons en effet que, pendant une maladie quelconque plus ou moins toxique, la phagocytose soit empêchée par la saturation des liquides organiques par les toxines qui masquent, pour les phagocytes, la présence des microbes et laissent ces derniers échapper plus ou moins complètement à la phagocytose. L'injection du sérum antitoxique qui, par l'action de son antitoxine, neutralise les toxines microbiennes dans le sein même de l'organisme, doit évidemment faire disparaître cet obstacle à la phagocytose. Les phagocytes, n'étant plus entourés par une solution uniforme des toxines, deviennent capables de sentir facilement les traces des toxines que les microbes sécrètent constamment par leur surface. C'est pourquoi les microbes, jusque-là libres, doivent à présent attirer les phagocytes et être dévorés par eux.

Le même résultat doit avoir lieu après l'injection des sérums anti-infectieux, doués d'une action bactéricide plus ou moins manifeste, et notamment dans les cas où l'absence de la phagocytose est déterminée par l'absence ou par l'insuffisance de l'action bactéricide des liquides organiques. Quoique l'action des sérums anti-infectieux soit dans la grande majorité des cas trop faible pour empêcher le développement et la multiplication des microbes, elle doit être néanmoins toujours suffisante pour entourer les microbes par une couche mince de bactérioprotéines entrées en dissolution sous leur influence. Grâce à la présence de cette couche, douée d'une action chimiotaxique très intense, les microbes doivent maintenant attirer les phagocytes d'une manière énergique et être englobés et détruits par eux.

Je dois encore ajouter que cette action des sérums doit être, dans tous les cas, nécessairement spécifique, étant donné que l'action antitoxique et bactéricide des sérums est aussi spécifique.

Les expériences multiples de plusieurs auteurs qui ont

démontré l'influence des sérums sur les processus phagocytaires peuvent donc être considérées comme autant de preuves directes en faveur de ma théorie.

e) D'après ma théorie, nous pouvons aussi prévoir la possibilité d'expliquer d'une manière suffisante ces changements de la phagocytose, brusques et jusqu'ici complètement incompréhensibles, qui s'observent souvent pendant le cours de quelques maladies infectieuses. C'est ainsi que la phagocytose qui, dans la fièvre récurrente, est absente pendant l'acmé de la maladie, devient complète pendant la crise. Ces faits qui étaient expliqués jusqu'ici par la supposition que la chimiotaxie négative des phagocytes se transforme brusquement en une chimiotaxie positive, c'est-à-dire par la supposition tout à fait arbitraire et complètement invraisemblable, trouveront peut-être leur explication dans les études détaillées des fonctions de l'organisme malade, et notamment des fonctions qui engendrent l'apparition des substances antitoxiques et bactéricides. En effet, M. Gabritchewsky (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1896) a constaté, pendant la crise de la fièvre récurrente, l'apparition dans le sang des substances bactéricides qui pourraient, d'après ma manière de voir, déterminer cette crise phagocytaire qui est si caractéristique pour cette maladie.

f) Les résultats de mon travail se rattachent aussi intimement à notre conception générale de l'immunité et je pourrais faire plusieurs remarques au sujet de cette question intéressante de la pathologie générale et élargir considérablement le point de vue que j'ai développé dans un de mes travaux antérieurs (*Archives de médecine expérimentale*, 1898). C'est ainsi que je pourrais montrer que notre conception de l'influence que l'action antitoxique et l'action bactéricide exercent sur la phagocytose, nous permet d'établir une liaison directe entre les théories modernes de l'immunité, à savoir, entre la théorie antitoxique, la théorie bactéricide et la théorie phagocytaire, et de leur substituer une théorie unique qui nous rende compte de la totalité des phénomènes observés. Mais, vu l'importance de cette question, il me semble préférable d'ajourner son examen à un article spécial.

Ces quelques remarques théoriques par lesquelles je termine mon article nous montrent suffisamment que ma théorie qui semble à premier coup d'œil presque identique à celle de M. Metchnikoff en est, en réalité, très différente en ce qui concerne les conséquences qui en découlent et qui ont une grande portée théorique.

J'avoue volontiers que, dans mes vues théoriques, il y a encore beaucoup d'éléments hypothétiques. Mais la possibilité même de faire les hypothèses qui sont capables de jeter une lumière vive sur les questions qui étaient jusque-là presque inaccessibles à nos discussions, me semble être un des côtés avantageux de ma théorie comparée à celle de M. Metchnikoff. Et cela d'autant plus que mes hypothèses sont facilement utilisables comme points de départ de plusieurs recherches nouvelles qui doivent, en tous cas, enrichir nos connaissances dans le domaine des phénomènes biologiques.

III

SARCOMATOSE DE L'HYPODERME AVEC GÉNÉRALISATION MÉSODERMIQUE

PÉRI-VISCÉRALE ET INTRA-CARDIAQUE

PAR

J. SABRAZÈS et **L. MURATET**

Professeur agrégé à la Faculté de médecine
Médecin des hôpitaux de Bordeaux.

Préparateur à la Faculté
de médecine de Bordeaux.

Dans la grande classe des tumeurs tégumentaires multiples, cutanées et sous-cutanées, bénignes et malignes, des groupements se sont opérés à la lumière des données anatomo-pathologiques modernes; ces groupements sont réversibles eux-mêmes à une série de types morbides ayant leur formule histologique et leur expression clinique. Ainsi ont été différenciés la neuro-fibromatose, le mycosis fongoïde, la sarcomatose, le polyadénome sudoripare, les myomes multiples, la lipomatose, etc. Parmi ces catégories, la sarcomatose comprend le plus de subdivisions. En 1886, M. L. Perrin[1] englobait sous cette dénomination les sarcomes primitifs ou secondaires mélaniques, les sarcomes non mélaniques, parmi lesquels il distinguait les généralisés primitifs et les généralisés secondaires; les premiers comprenaient :

α) Le type Kaposi : début par les extrémités ou par une tumeur isolée en un point quelconque et suivie rapidement de l'extension aux extrémités;

1. Léon Perrin, De la sarcomatose cutanée (*thèse* de Paris, 1886).

β) Le type hypodermique globo-cellulaire simple;

γ) Des cas intermédiaires ou hybrides, des formes pseudo-mycosiques.

Les seconds étaient ceux qui succèdent soit à une tumeur localisée cutanée, soit à une tumeur viscérale.

De ces subdivisions il ne faut retenir que celle en sarcomes mélaniques et sarcomes non mélaniques.

Ces derniers apparaissent dans le derme ou dans l'hypoderme soit primitivement, soit secondairement à des sarcomes d'une autre origine. L'explosion des nodules sarcomateux est parfois si rapide qu'il est difficile de se rendre compte du siège de la tumeur primitive. Des localisations se produisent suivant les cas et par ordre de fréquence, ainsi que l'a bien montré M. P. Mouret[1], dans la peau et sous la peau, au niveau de la face, du cou et du tronc, des bras et des cuisses, des avant-bras, dans le tissu cellulaire profond, le long de la fémorale, dans le creux poplité, dans les interstices musculaires, dans le tissu cellulaire viscéral (hypogastre, cordon spermatique, enveloppe cellulo-adipeuse des reins, mésentère), dans les muscles, dans divers organes (corps thyroïde, cœur, foie, rein, intestin, prostate et verge, cerveau, poumons, pancréas, scrotum, sein).

La sarcomatose tégumentaire primitive non mélanique comprend des cas dans lesquels les tumeurs, d'un diagnostic clinique particulièrement difficile, sont intra-cutanées et des cas dans lesquels elles sont sous-cutanées. « Le type classique, décrit par Kaposi (1872), Tanturri, Wiggelsworth, Al. Donner, etc., chez des sujets du sexe masculin apparaît en même temps aux deux pieds et aux deux mains, à la plante et à la paume, sur le dos; puis il s'étend sur les jambes, les cuisses et les bras, et au bout de 2 à 3 ans atteint la face et le tronc. Il débute sous forme de nodosités de la grosseur d'un grain de plomb, d'un pois, d'une fève, d'un brun rougeâtre ou d'un rouge bleuâtre, arrondies, dures, discrètes, disposées irrégulièrement ou confluentes et d'infiltrats diffus sur une surface de l'étendue d'une pièce de 50 centimes à celle de la paume

1. Pierre Mouret, Des tumeurs multiples sous-cutanées dans la diathèse sarcomateuse (*thèse* de Paris, 1888).

de la main. Les pieds et les mains sont épaissis, déformés, douloureux spontanément et à la pression; les doigts sont fusiformes, écartés les uns des autres; la rigidité de la peau rend la marche et le travail manuel presque impossibles. Après une durée de quelques mois, les nodosités les plus anciennes s'affaissent et l'épiderme se ride; ou bien elles disparaissent complètement en laissant à leur suite des dépressions cicatricielles fortement pigmentées. Les plaques constituées par des groupes de nodosités s'atrophient également au centre et forment ainsi plus tard une dépression cicatricielle, pigmentée, centrale, entourée d'un bourrelet déchiqueté, induré, rouge brun, recouvert de squames dures et sèches. D'autres nodosités se ramollissent, mais elles ne s'ulcèrent jamais. Après un intervalle de 2 à 5 ans, des nodosités de la grosseur d'une fève, d'une noix se montrent également aux paupières, au nez, aux joues, aux lèvres et sur divers points du tronc. Celles-ci sont en partie d'un rouge bleu sombre, se gonflent comme une éponge, se détruisent à leur surface et mettent à nu un tissu gorgé de sang. A ce moment surviennent de la fièvre, une diarrhée sanguinolente, des hémoptysies, le marasme et la mort. A l'autopsie on trouve en grande quantité les mêmes tumeurs hémorrhagiques couleur de chair dans le poumon, le foie, la rate, le tissu cardiaque, l'intestin, le côlon descendant, où elles sont serrées les unes contre les autres, et en désagrégation nécrobiotique. » Tel est le tableau saisissant tracé par Kaposi[1] de cette *sarcomatose cutanée*.

Dans la forme *sous-cutanée*, le début est toujours plus insidieux. La peau n'est ni infiltrée, ni œdémateuse, ni pigmentée; exceptionnellement, les tumeurs sont le siège de douleurs passagères. La généralisation se fait rapidement; un très grand nombre de nodules, vingt, trente, des centaines parfois apparaissent sous la peau avec une prédilection marquée, suivant les cas, tantôt sur le tronc, tantôt sur les membres, tantôt sur la face et le cuir chevelu; le chorion

1. M. Kaposi, *Pathologie et traitement des maladies de la peau* (traduction avec notes et additions par MM. E. Besnier et A. Doyon, Paris, 1891, t. II, p. 642).

des muqueuses du gland, de la cavité buccale, la conjonctive peuvent participer à la généralisation.

Les tumeurs sont sessiles, parfois mamelonnées, de volume très variable. Les ganglions lymphatiques, comme dans le type de Kaposi, sont épargnés; dans les viscères on peut observer les localisations que nous avons déjà indiquées d'après le travail de P. Mouret.

Le pronostic de cette sarcomatose sous-cutanée dont le maximum de fréquence a été noté entre 40 et 67 ans, mais dont on a publié quelques cas chez des enfants et des adultes, est fatal; on aurait cependant obtenu des rémissions sous l'influence d'un traitement arsenical intensif.

L'observation que nous allons relater appartient au groupe de la sarcomatose tégumentaire primitive. La tumeur, issue du tissu cellulaire sous-cutané, s'est développée aux dépens des cellules conjonctives sous-dermiques. Cette forme sous-cutanée de sarcomatose primitive a fait, en 1899, l'objet de la thèse de M. Pauzier[1]. On trouve dans cette thèse de nombreuses indications bibliographiques. Depuis la publication de ce travail a paru, dans la *Presse médicale*, un cas de MM. Louis Lapeyre et Marcel Labbé[2], observé chez un jeune homme âgé de 19 ans qui, sauf l'âge du malade, présente des analogies avec le cas que nous publions.

Observation. — N. L..., journalier, âgé de 66 ans, se présente à nous le 13 septembre 1900. Dans ses antécédents on ne note qu'un usage immodéré de vin. Pas de syphilis. Il déclare avoir eu, l'hiver dernier, une grippe très grave qui l'obligea à garder le lit pendant un mois : il avait des points de côté et une dyspnée intense. Il se rétablit cependant et put recommencer à travailler jusqu'au mois d'août dernier. Il se sentit alors très fatigué, et constata la présence d'une petite tumeur mamelonnée à quatre travers de doigt au-dessous de la clavicule droite. Très rapidement, des tumeurs analogues apparurent en grand nombre à la surface du corps. Le malade maigrit beaucoup; sa peau prit une teinte pâle, jaunâtre. Bien qu'il ne fût nullement gêné pour avaler, il composa sa nourriture exclusivement de pain et de lait. Il se plaignait surtout de ressentir une sensation de pesanteur

1. François Pauzier, Contribution à l'étude de la sarcomatose cutanée généralisée primitive (*thèse* de Montpellier, 1899).

2. Louis Lapeyre et Marcel Labbé, Sarcomatose extra-viscérale généralisée (*Presse médicale*, 24 mars 1900).

très douloureuse dans la partie antéro-supérieure de l'abdomen. Les efforts, les mouvements inspiratoires profonds exagéraient ces douleurs qui ont persisté depuis lors. Inappétence; jamais de coliques ni de diarrhée. Malgré la fatigue qui l'accable cet homme dort peu; son sommeil est troublé par des cauchemars, il se croit victime d'accidents professionnels, mais n'a pas de visions d'animaux. Il tousse beaucoup la nuit et sa toux s'accompagne d'une expectoration muqueuse assez abondante.

Le malade très amaigri a les yeux excavés; son teint est jaune paille; la langue est blanche, un peu fissurée, mais à bords rouges et humides. On constate sur le tronc la présence d'un grand nombre de petites masses de volume variant d'une noix à un petit grain de plomb. Leur consistance est ferme et élastique; elles adhèrent aux parties profondes de la peau, mais non d'une façon intime. Elles sont arrondies, parfois lobulées. On en trouve une, de la grosseur d'une noix, à deux travers de doigt au-dessus de la rotule, sur la face externe de la jambe droite; elle date de quelques jours; elle était accompagnée d'une rougeur érythémateuse qui a aujourd'hui disparu et son développement a été marqué par une douleur passagère; sa masse est adhérente à la peau; ses parties profondes sont libres; en lui imprimant de légers mouvements on produit de petits crépitements profonds.

Plusieurs de ces nodules ont une teinte bleuâtre à la périphérie; ils ne sont pas douloureux à la pression sauf au niveau du creux épigastrique. On en trouve sur le thorax, l'abdomen, les cuisses et au voisinage des épaules.

Leur développement ne s'accompagne ni de prurit, ni de modifications cutanées; il n'y a eu ni ulcérations, ni battements, ni mouvements d'expansion. On est frappé par l'existence d'un plastron induré occupant toute la région sus-ombilicale, à partir de la ligne para-sternale droite, s'étendant obliquement jusqu'à trois travers de doigt à droite de l'ombilic vers l'hypochondre gauche, au-dessus de l'épine iliaque antérieure et supérieure. Ce plastron, douloureux à la pression, a une consistance fibreuse et paraît adhérer profondément à un nodule situé à un travers de doigt au-dessous de l'appendice xiphoïde. La masse entière plonge profondément dans l'abdomen. On trouve dans l'aisselle, ainsi que dans la région du cou, à droite et à gauche, quelques ganglions mobiles, de très petit volume.

L'estomac ne peut conserver aucun aliment sauf les liquides en très petite quantité. Le malade a fréquemment le hoquet; il tousse, crache, mais n'a jamais eu d'hémoptysies. Sa respiration est costo-abdominale sans dyspnée. On ne trouve rien de particulier aux sommets des poumons; à la base, un peu de congestion.

Les artères sont athéromateuses. Le pouls est inégal, irrégulier et bat 88 fois à la minute. La pointe du cœur bat dans le 5e espace intercostal à un centimètre en dehors de la ligne mamelonnaire. Les bruits

sont faibles. Le foie ne déborde pas les fausses côtes. Le plastron néoplasique abdominal ne permet pas de trouver la rate.

Le malade a une inégalité pupillaire : D > G; il ne porte pas de lunettes. Il entend bien. Il n'a pas de céphalée. On ne constate pas de troubles de la sensibilité même au niveau des nodules. La peau est sèche.

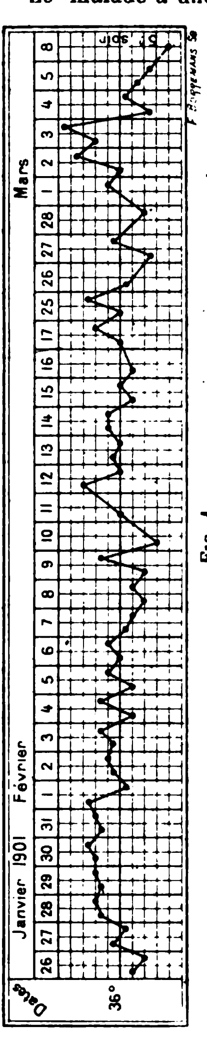


Fig. 1.

Les réflexes rotuliens sont normaux ; les réflexes abdominaux, normaux à droite sont nuls à gauche. On note l'existence d'une hydrocèle vaginale datant de sept à huit ans. Les urines très foncées ne contiennent ni sucre ni albumine; la réaction de Haycraft est négative.

L'examen hématologique donne les résultats suivants :

Hémoglobine.. .	32 p. 100	
Globules rouges.	2 963 600 par millim. cube.	
Globules blancs.	8 060	—

On ne trouve pas d'hématies à granulations basophiles. Formule leucocytaire :

Polynucléés.	62,67	p. 100.
Lymphocytes..	29,43	—
Éosinophiles.	4,32	—
G. mononucléés. . . .	1,18	—
Formes de transition. .	1,36	—

Cet homme a été soumis à un traitement intensif par le cacodylate de soude à l'intérieur pendant un mois. Au début du traitement il se produisit une amélioration notable; le malade récupera l'appétit, l'amaigrissement diminua, l'intestin restait paresseux (une selle tous les quatre ou cinq jours). Mais bientôt le nombre des nodules néoplasiques augmenta, le malade fut plus fatigué et s'amaigrit à nouveau. On l'examine le 1er février 1901. Il est émacié; l'œil est excavé, le teint pâle, la langue blanche et saburrale. La température oscille entre 36°,4 et 36°,5 (voir la fig. 1). La toux s'accompagne d'une expectoration muco-purulente très abondante. Le pouls, petit, régulier, bat 88 fois à la minute. Le nombre des nodules a augmenté sans développement ganglionnaire exagéré : on ne note en effet que de petits ganglions cervicaux très rares, un ganglion sus-épitrochléen du volume d'un haricot et une dizaine de petits ganglions, gros comme des olives, dans chaque pli inguino-crural.

Sur la face on trouve un nodule à surface violacée, situé au-dessous du pli naso-génien gauche, du volume d'un pois, intra-dermique; sa surface est surmontée de petits mamelons violets, d'aspect angiomateux, avec un point blanc acnéique. Toute la région du vertex est inégale, non douloureuse à la pression. Ces inégalités sont très dures,



Fig. 2. — Le malade au mois de février 1901.

implantées sur le squelette. A la nuque, à gauche, nodule du volume d'un œuf de pigeon, adhérent aux parties profondes de la peau, mais mobile sur l'os. On remarque une saillie exagérée sur la colonne vertébrale à gauche. Dans le creux sus-sternal, au-dessus de la fourchette, on sent un nodule sous-cutané, mobile, du volume d'une amande.

Vers le milieu de la clavicule droite, petit nodule miliaire dermique. Sur les épaules, au-dessus de la tête humérale, un nodule gros comme une noisette à droite, comme un pois à gauche. Sur le thorax (fig. 2),

une tumeur mamelonnée, saillante d'un centimètre, implantée dans le second et le troisième espace intercostaux, légèrement adhérente aux parties profondes, indolore à la pression, avec aspect violacé de quelques-uns des mamelons qui la constituent. Plusieurs nodules adhèrent au sternum; quelques-uns paraissent émerger de sa substance et sont douloureux.

Dans les régions axillaires droite et gauche, comblant complètement ces dépressions, faisant saillir la peau, une quinzaine de nodules plus ou moins confluents. Les membres supérieurs ne présentent pas de nodules. Les deux avant-bras sont très pigmentés et les doigts, de forme hippocratique, sont terminés par des ongles dépolis.

Sur l'abdomen, une vingtaine de nodules du volume d'un marron à un pois; quelques-uns sont confluents; ils font tous saillie au-dessus de la peau qui est lisse à leur surface; indolores à la pression, ils ont généralement une dureté fibreuse; il en est cependant de rénitents. Le long de la ligne blanche, les vaisseaux sont dilatés, mais on ne voit pas de nodules implantés sur leur paroi. On trouve toujours dans la partie gauche de l'abdomen une masse volumineuse, douloureuse à la pression.

Les organes génitaux sont très pigmentés, mais sans nodules. Hydrocèle à droite et hernie inguinale à gauche. Sur la cuisse droite, face antéro-externe, un nodule gros comme une noisette; sur la cuisse gauche, face antéro-interne, deux nodules confluents, gros comme des amandes. Au-devant du fémur, adhérents à l'os, on trouve une série de nodules.

Dans le creux poplité droit, un nodule gros comme une petite amande. Pas de nodules aux pieds et aux jambes.

Le cinquième orteil a été éliminé par sphacèle à la suite d'une brûlure.

On trouve dans la région du dos un très grand nombre de nodules sous-cutanés ou intra-cutanés. Quelques nodules sont implantés sur les côtes et sur la colonne vertébrale, ceux-ci sont seuls douloureux à la pression; à droite, cicatrice provenant de l'extirpation d'un nodule qui siégeait en regard de la 9e côte.

L'analyse du sang faite le 1er février 1901, le malade étant à jeun et une amélioration notable s'étant produite sous l'influence du traitement par le cacodylate de soude pris à l'intérieur et à dose élevée, a donné les résultats suivants :

Hémoglobine.	58 p. 100	
Globules rouges	3 906 000	par millim. cube.
Globules blancs.	9 920	—
Lymphocytes.	21,21	p. 100.
Polynucléés n..	72,72	—
G. mononucléés.	4,54	—
Éosinophiles.	0,60	—
Formes de transition. .	0,91	—

On ne trouve pas de globules rouges nucléés, pas de microcytes ni de macrocytes. Quelques globules rouges à granulations basophiles. Pas de leucocytes mélanifères. Les hématies sont très pauvres en hémoglobine. Pas de leucocytes iodophiles.

Analyse des urines (le 3 février) :

Volume des 24 heures.	800 cent. cubes.
Densité à + 15°.	1015 —
Réaction alcaline.	
Couleur jaune foncée.	
Odeur fétide.	
Aspect louche.	

Sédiment assez abondant : urate d'ammoniaque; phosphate ammoniaco-magnésien; carbonates terreux.

Urée..	12gr,50 par litre
Acide phosphorique (en P^2O^5). . . .	1gr,50 —
Chlorures (en NaCl).	1gr,50 —
Corps xantho-uriques	0gr,38 —
Sucre et albumine.	Néant. —

Cet homme est allé se cachectisant; le nombre des nodules s'est progressivement accru jusqu'à la mort qui est survenue lentement, sans à-coups.

Nécropsie. — Le malade est mort le 9 mars à 3 h. 45 du matin. La nécropsie est pratiquée le 10 à 10 heures. On est frappé par la maigreur extrême du sujet. On ne constate pas d'œdème, pas de troubles trophiques de la peau qui est bourrelée de nodules (fig. 2).

Les ongles des pieds sont striés, ceux des doigts sont hippocratiques. Des nodules sous-dermiques de divers volume sont disséqués : ils ne sont supportés ni par des nerfs ni par de gros troncs vasculaires. Le plastron étant enlevé, on ne trouve pas de liquide dans les plèvres. Dans les espaces intercostaux on aperçoit quelques petits nodules bruns. Certains, placés sur les bords du sternum semblent, à première vue faire corps avec lui, mais à un examen plus minutieux on voit qu'ils s'y sont seulement creusé une loge. D'autres sont plus superficiels. Quelques nodules de la plèvre pariétale adhèrent au sternum.

On décolle difficilement le paquet des organes thoraciques car des nodules néoplasiques le relient à la colonne vertébrale où ils s'implantent solidement sur le périoste. Les poumons ont leur aspect normal; ils ne présentent qu'un peu d'emphysème sur les bords et de congestion aux bases. Sur leur face postérieure, débris de nodules qui adhéraient à la plèvre et à la colonne vertébrale. Dans leur épaisseur, pas traces de nodules. Après une coupe, on fait sourdre du pus des bronches de l'un des poumons. Aucun des deux ne renferme de nodules dans son parenchyme; pas de tubercules.

Sur la face antérieure du péricarde (fig. 3) on voit un semis de nodules ressemblant à une grappe de raisin dont les grains sont



FIG. 3. — Nodules sarcomateux du péricarde.

ou bien tout à fait noirs, grisâtres ou bien complètement blancs et pulpeux.

Tout autour de l'aorte, ainsi qu'au niveau du hile du poumon, amas de nodules grisâtres. Le péricarde étant incisé, on constate sur son feuillet viscéral, au niveau de la face antérieure du ventricule droit et sur l'oreillette du même côté un semis de nodules implantés sur la paroi même du cœur; dans l'épaisseur du ventricule gauche,on trouve trois petits nodules intra-myocardiques; un petit nodule est supporté par une des valvules de l'artère pulmonaire.

Dans l'oreillette droite (fig. 4), une douzaine environ de petits nodules sont agglomérés et font corps avec le myocarde.

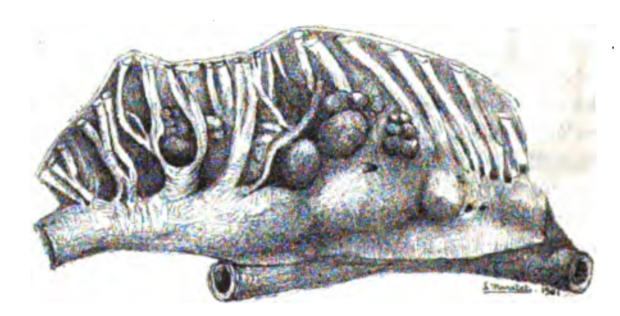


FIG. 4. — Nodules sarcomateux de l'auricule droit. (G = nature.)

Tous ces nodules sont fermes, aucun n'est ramolli; l'un d'eux, à la base de l'oreillette, est même calcifié. Le cœur dans son ensemble est plus petit qu'à l'état normal.

Dans la cavité abdominale, on voit que la grosse masse indurée que l'on trouvait dans la région sus-ombilicale est adhérente non à l'estomac mais au grand épiploon. Cette masse a produit une enté-

roptose avec coudure en bas du côlon transverse. Elle a le volume d'un cœur humain normal; elle est de couleur grisâtre et de petites tumeurs pulpeuses lui sont appendues.

En plein mésentère, grosse masse d'aspect truffé se continuant jusqu'à la colonne vertébrale sans lui adhérer.

Dans la cavité abdominale on trouve de plus un certain nombre de nodules gros comme des œufs de poule; l'un d'eux est situé au-dessus de la vessie.

Le péritoine pariétal est bourré de nodules. Quand on enlève les viscères, il en est qui se déchirent ou qui restent adhérents à la colonne vertébrale, aux ligaments articulaires, au.périoste; mais les viscères ne sont pas pénétrés par les masses néoplasiques. Tout le petit bassin est rempli par une bouillie néoplasique enveloppant les organes.

Le foie ne présente pas de nodules à sa surface; il a un aspect brunâtre, sensiblement normal; il est plutôt petit; il n'est ni gras, ni granuleux. On est frappé par l'absence de nodules dans son parenchyme. Quelques nodules au niveau du hile et des ligaments suspenseurs. Pas de calculs dans la vésicule biliaire.

La rate est petite, ferme, de couleur rose, avec des nodules volu-

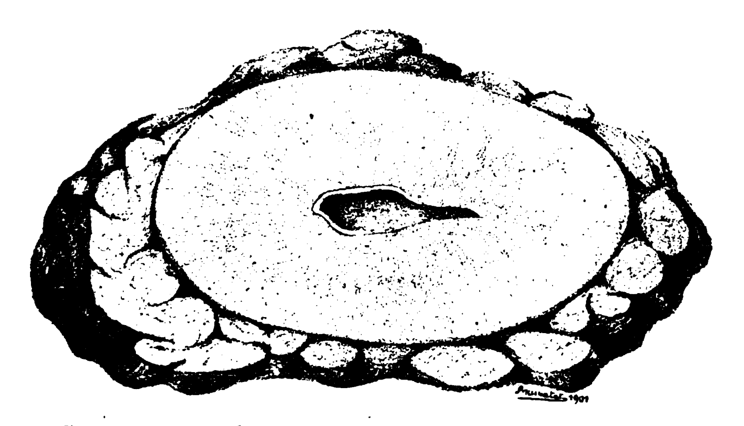


Fig. 5. — Coupe d'un rein suivant le petit axe. (G. = nature.)

mineux au niveau du hile, adhérents à la capsule, mais sans nodules parenchymateux. Pas de nodules dans la vessie.

On trouve difficilement les reins. Ils sont pour ainsi dire enchâssés (fig. 5), le droit particulièrement, dans une masse néoplasique, sans qu'il existe dans leur parenchyme de nodules secondaires. Ils sont tellement comprimés que, sur une tranche, ils mesurent seulement 4 centimètres sur 3. On peut facilement les décortiquer et l'on constate que la région du hile est cernée mais non infiltrée par le néoplasme.

Le rectum est englobé dans une masse dont il est difficile de le

détacher. Il est cependant perméable; les nodules qui l'enserrent sont seulement adhérents à la séreuse viscérale ainsi qu'au tissu conjonctif péri-rectal.

On note du côté de l'encéphale une assez grande quantité de liquide céphalo-rachidien et des lésions d'athérome de l'hexagone, sans oblitération des vaisseaux. Il n'existe pas trace de nodules néoplasiques dans les centres nerveux.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE[1]. — Le néoplasme est formé (fig. 6) de cellules arrondies ou fusiformes avec tous les intermédiaires, étroi-

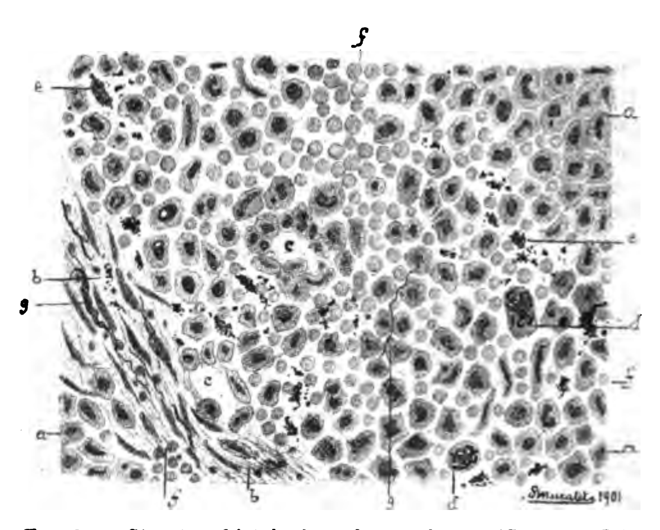


FIG. 6. — Structure histologique du néoplasme. (G. = 600 D.)

a. Cellules sarcomateuses. — *b*. Evolution fibreuse du sarcome. — *c*. Vaisseaux sans parois propres. — *d*. Cellules sarcomateuses en karyokinèse. — *e*. Pigment hématique. *f*. Globules rouges infiltrés dans la tumeur. — *g*. Fibrilles élastiques.

tement accolées, sans cependant s'imbriquer d'une façon absolue à la façon des cellules épithéliales ou endothéliales. Il existe en effet soit des fentes, soit des lacunes entre ces cellules, de très nombreux vaisseaux sans parois propres ou seulement limités par une bordure endothéliale, des traînées de pigment hématique ainsi que, çà et là, des tractus conjonctifs et quelques fibrilles élastiques. Les éléments conjonctifs sont tantôt fibrillaires et s'organisent autour des cellules,

1. Technique : fixations par le sublimé, la liqueur de Müller; colorations par la thionine picriquée, l'hématoxyline éosine, l'hématoxyline et la fuchsine acide picriquée de Van Gieson, le bleu polychrome, l'orcéine acide, la thionine phéniquée, la méthode de Gram, de Ziehl-Neelsen, etc.

tantôt, ce qui est exceptionnel, différenciés en faisceaux fibreux denses. Dans les parties des nodules constituées par des cellules arrondies, il n'y a pas de réticulum. Ces cellules ne sont pas géométriquement rondes mais plutôt polyédriques, parfois quadrangulaires; elles n'ont pas les caractères des *plasmazellen* de Unna; les plus petites mesurent de 5 à 7 μ; leur noyau, limité par une membrane apparente, présente le plus souvent un gros nucléole central ou plusieurs petits nucléoles, ainsi que de petits grumeaux de chromatine éparpillés ou plaqués contre la membrane nucléaire. Il n'est pas rare de trouver deux noyaux dans une même cellule étranglée. On voit aussi des images karyokinétiques très nettes, à divers stades. Le protoplasma de ces cellules vire au brun acajou au contact de la gomme iodo-iodurée. Ce protoplasma est exubérant à un des pôles et peut présenter des prolongements s'engrenant avec des cellules voisines, surtout dans les types fusiformes. Dans tous les foyers il existe du pigment hématique ainsi que des débris de globules sanguins facilement reconnaissables. Ce pigment est généralement interstitiel. On peut en trouver cependant au sein de cellules volumineuses, étoilé autour du noyau (macrophages). Beaucoup de granulations pigmentaires prennent une coloration bleue quand on traite les préparations par le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique. Il faut parcourir toute une coupe pour trouver une *mastzelle*. On ne voit ni cellules éosinophiles, ni cellules géantes. Dans les régions en voie de transformation fibreuse, les cellules sont orientées parallèlement aux fibres conjonctives. Pas de leucocytes polynucléés interposés entre les cellules.

On ne trouve pas d'éléments nerveux dans la trame des nodules. Pas de bactéries.

Nodules sous-cutanés. Les nodules *examinés* ont un volume variant d'un pois à une noisette; ils sont situés dans le tissu conjonctif sous-cutané (fig. 7), à une profondeur de deux à quatre millimètres au-dessous de la surface externe de la peau; ils sont parfois juxta-dermiques et intra-dermiques.

Les plus petits nodules sont circonscrits par une capsule conjonctive à paroi onduleuse parsemée de petits vaisseaux dans sa partie externe; les cellules néoplasiques sont agglutinées sur la face interne de la capsule et n'en sont décollées que par place. On trouve dans ces petits nodules un mélange de cellules néoplasiques telles que nous les avons décrites plus haut et de pigment hématique. D'autres nodules, beaucoup plus volumineux sont moins bien limités à leur périphérie. Ils sont plongés dans le tissu conjonctivo-adipeux ambiant. Autour d'eux il n'existe pas d'infiltration leucocytique. Il est des nodules qui sont nécrosés au centre, infiltrés d'hémorrhagies et de pigment sanguin. Tous ces nodules sont parsemés de vaisseaux ectasiés sans parois propres. Un nodule primitif peut devenir lobulé et se subdiviser en nodules secondaires par suite de l'apparition de trousseaux fibro-

élastiques qui le cloisonnent. Au-dessus des nodules se trouve une bande de tissu connectif lâche, puis le tissu dermique avec ses carac-tèrcs normaux et eufin l'épiderme, sans modifications bien notables, sauf le tassement des diverses couches. Autour des capillaires sous-

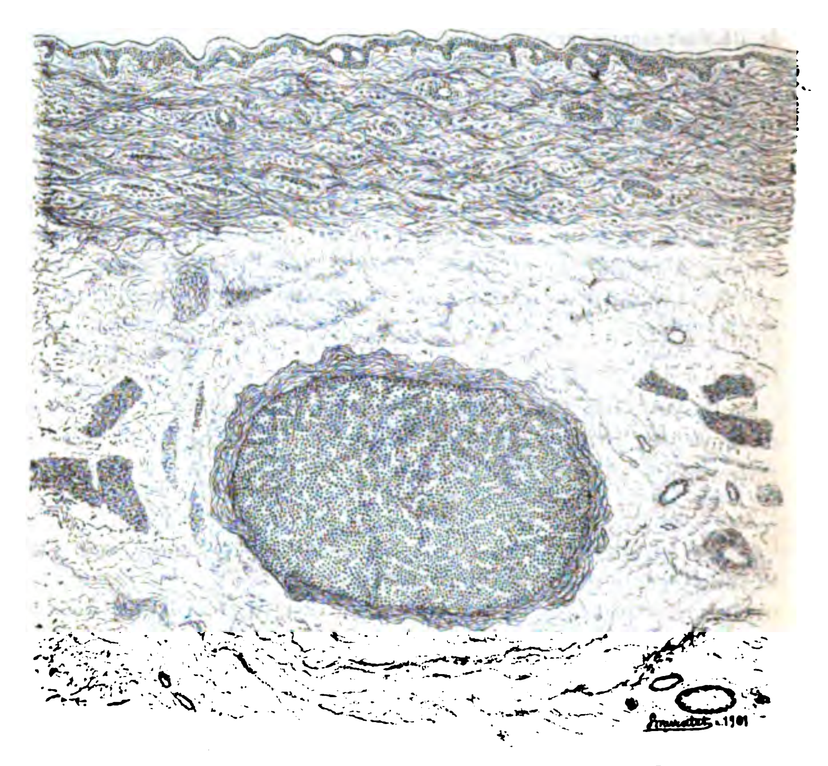


Fig. 7. — Nodule néoplasique sous-cutané. (G. = 40 D.)

dermiques remplis de sang on trouve parfois de pe tites traînéessarco mateuses diffuses.

Le tissu élastique est différemment réparti suivant que l'on envisage la capsule périphérique des petits nodules (où on le trouve en grande abondance, à grosses fibres, enserrant les vaisseaux comme un véritable anneau), ou les travées conjonctives lobulaires (où il se présente avec des fibres moins nombreuses et plus grêles) et enfin le tissu néoplasique même (où on ne rencontre que quelques fibrilles très fines situées en dehors des lacs sanguins).

Foie. — Les cellules hépatiques paraissent intactes pour la plupart; cirrhose commençante portale et péri-sus-hépatique.

Le *rein* est fortement congestionné, avec sclérose intertubulaire

peu marquée dans le parenchyme et au niveau des glomérules. Quelques rares cylindres hyalins sur les coupes.

La *rate* ne présente rien de particulier, sauf une sclérose du vaisseau central des corpuscules de Malpighi.

La striation des fibres musculaires du *cœur* est peu marquée ; pas de dégénérescence graisseuse ou cireuse.

En résumé, un homme, âgé de 66 ans, dans les antécédents duquel on ne relève qu'un usage immodéré du vin et qu'une affection grippale assez grave, voit brusquement apparaître et se multiplier rapidement sur son corps un très grand nombre de tumeurs, avec dépression des forces, amaigrissement, teint jaune paille. Des tumeurs analogues se développent en même temps dans la cavité abdominale, comblent le creux épigastrique, repoussent de haut en bas le côlon transverse.

Ces tumeurs ont un volume variable; les unes, grosses comme des grains de plomb, ne se reconnaissent qu'à la palpation ; d'autres font une saillie irrégulière sous les téguments qu'elles soulèvent. Le tronc, la racine des membres, la face (à un moindre degré) sont hérissés de tumeurs et contrastent par leur déformation avec les avant-bras, les mains, les jambes et les pieds, qui sont épargnés par le néoplasme.

La durée totale de la maladie a été de huit mois pendant lesquels le nombre des tumeurs n'a cessé de s'accroître.

L'autopsie est venue nous éclairer sur leur siège exact, leur nature et leur distribution. Ces tumeurs se sont développées dans le tissu conjonctif sous-cutané. La peau glissait à leur surface et ne présentait pas d'autre modification qu'une teinte légèrement violacée au niveau d'un certain nombre d'entre elles. Exceptionnellement les nodules faisaient corps avec le derme. L'aspect livide des téguments s'explique par la vascularisation très grande des nodules sous-jacents et par l'existence d'hémorrhagies interstitielles. Le sang épanché a subi des métamorphoses régressives ; on trouve tous les stades intermédiaires de désorganisation des globules rouges jusqu'au pigment hématique, extra ou intracellulaire, donnant les réactions histo-chimiques du fer.

L'abondance des hémorrhagies peut donner à ces nodules l'apparence extérieure de grains de raisin noir, ainsi que nous l'avons noté sur le péricarde et simuler la mélanose. Elle permet de comprendre aussi leur turgescence, leur crépitation profonde, leur rénitence, les fluctuations de leur volume. Quant à l'aspect mamelonné des gros nodules, il est dû à l'évolution fibreuse qui se manifeste çà et là, dans le tissu néoplasique et peut même, ainsi que nous l'avons constaté dans un nodule du myocarde, aboutir à une véritable calcification. Il en résulte des étranglements partiels produisant une sorte de lobulation. Cette évolution marche de pair avec une néoformation de fibres élastiques. Dans les petits nodules non lobulés le tissu élastique est réduit à de très rares fibrilles sinueuses.

L'activité de prolifération des cellules conjonctives (sur la morphologie desquelles nous avons longuement insisté plus haut) qui président au développement de ces tumeurs, est loin de compenser cette tendance fibreuse. Les nombreuses figures karyokinétiques que nous avons trouvées dans les coupes, témoignent de cette activité formatrice.

A l'encontre de ce qui se passe dans les tumeurs malignes d'origine épithéliales, nous n'avons rencontré dans cette sarcomatose que de très rares mastzellen.

Ce sarcome a eu pour point de départ le tissu cellulaire sous-cutané de la fosse sous-claviculaire droite. L'explosion des tumeurs secondaires s'est faite surtout dans l'hypoderme, particulièrement sur le tronc, dans la région du dos; les extrémités ont été épargnées ainsi que les muqueuses. D'autres tumeurs siégeaient le long du squelette où elles adhéraient au périoste; d'autres encore, dans l'atmosphère cellulo-adipeuse des reins, dans l'épiploon, dans le péricarde, dans le myocarde, dans les cavités du cœur. Ce sarcome a eu pour substratum le mésoderme et, fait intéressant, n'a envahi que les tissus mésodermiques.

Les voies lymphatiques paraissent avoir été étrangères à la généralisation; nous n'avons pas trouvé de ganglions intéressés; les vaisseaux sanguins largement ouverts dans la

trame néoplasique ont servi à la dissémination de la tumeur.

L'évolution s'est faite sans douleur et sans fièvre; bien plus, la température axillaire montrait parfois de l'hypothermie (35°4), ce qu'il n'est pas rare d'observer, à notre avis, lorsqu'on assiste à l'évolution d'une tumeur maligne non ulcérée, sans infection secondaire surajoutée.

L'examen du sang a été fait à deux reprises; avant tout traitement le taux de l'hémoglobine était tombé à 32 p. 100; le nombre des globules rouges était de 2963600; il n'y avait pas de leucocytose notable (8060); le nombre des leucocytes polynucléés neutrophiles était — et cela mérite d'être retenu — inférieur à la normale, celui des lymphocytes supérieur; le pourcentage des éosinophiles atteignait 4,32 p. 100; on n'a pas trouvé dans les préparations de leucocytes mélanifères.

Sous l'influence d'un traitement arsenical intensif (cacodylate de soude), l'anémie s'atténua, le nombre des globules blancs et surtout celui des polynucléés neutrophiles se releva notablement tandis que les éosinophiles subirent une baisse. Dans le sang, il fut trouvé des hématies à granulations basophiles; pas de leucocytes iodophiles. L'examen des urines ne décelait pas d'albumine.

Les localisations néoplasiques, la marche clinique de la maladie, les résultats de l'examen histologique rendent aisée la distinction du *sarcome multiple de l'hypoderme* d'avec le sarcome dermique des extrémités décrit par Kaposi[1]; *a fortiori* est-il facile de différencier cette modalité de tumeur tégumentaire multiple du mycosis fongoïde, de la neuro-fibromatose et des autres espèces pathologiques que nous avons énumérées au début de ce travail.

Histologiquement on ne confondra ces sarcomes infiltrés de pigment hématique ni avec les mélanoses vraies[2], ni

1. Notre travail était imprimé lorsqu'a paru l'article de L. Philippson, Ueber das Sarcoma idiopathicum cutis Kaposi. Ein Beitrag zur Sarkomlehre (*Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie*, 11 janvier 1902).

2. Voir à ce sujet le travail de Emile Sergent, Considérations générales sur les tumeurs et le pigment mélaniques, à propos d'un cas de sarcome mélanique cutané généralisé (avec 2 figures) (*Archives générales de médecine*, février 1902).

avec les tumeurs chlomateuses[1]; ces dernières s'accompagnent souvent de leucémie; leur structure, leur teinte verdâtre, leur évolution chez des sujets relativement jeunes, leurs localisations orbitaires ne rappellent en rien les caractères de la sarcomatose multiple de l'hypoderme.

Quant à l'essence même de ces tumeurs sarcomateuses elle nous est absolument inconnue; l'hypothèse de leur nature infectieuse est jusqu'à plus ample informé purement gratuite.

1. Consulter les deux mémoires récents de Rosenblath, Ueber Chlorom und Leukämie (avec 1 figure; bibliographie) et de Risel, Zur Kenntniss des Chloroms (*Arch. für klinische Medicin* 72 Bd, 1 Heft, 1901).

IV

ALTÉRATIONS DU SANG
PRODUITES PAR LES MORSURES DES SERPENTS VENIMEUX

PAR MM.

B. AUCHÉ et **L. VAILLANT-HOVIUS**

Agrégé de la Faculté de Bordeaux, Médecin des hôpitaux.

Élève du service de santé de la marine.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR COYNE).

Les lésions viscérales et sanguines déterminées par les venins des serpents n'ont été que peu étudiées jusqu'à ce jour. Les belles recherches de M. Phisalix et de M. Calmette ont été faites dans un autre sens. Elles ont permis d'aboutir à la découverte d'un sérum antivenimeux réellement très efficace et destiné à rendre les plus grands services.

Les altérations viscérales signalées, au point de vue macroscopique, par M. Calmette, ont été étudiées microscopiquement par M. Nowak. Nous ne nous en occuperons pas ici. Quant aux lésions sanguines, elles ont été aussi l'objet de peu de travaux. Nous avons connaissance de celui de M. Chatenay[1] et de celui de M. Martin[2].

M. Chatenay a expérimenté sur le *lapin* à l'aide de *venin de cobra*. Il a toujours déterminé des intoxications suraiguës et n'a pu suivre ses animaux que quelques heures. Il arrive aux conclusions suivantes :

1. CHATENAY, Les réactions leucocytaires vis-à-vis de certaines toxines végétales et animales (*Thèse* de Paris, 2 mai 1894).

2. MARTIN, Sur l'action physiologique du venin du serpent noir d'Australie (*Journal et Proceedings of the Royal Society of New South Wales*, vol. XXIX, 1895, p. 146).

« Dans les cas d'intoxication suraiguë par le venin de cobra de capelle, il y a chez l'animal *en vaccination* une légère hyperleucocytose ;

« Chez l'animal *vacciné*, une hyperleucocytose encore plus faible, mais constante ;

« Chez l'animal *témoin*, une hypoleucocytose qui s'accentue jusqu'à la mort. »

Ces résultats ne ressortent même pas très nettement des quelques expériences rapportées par l'auteur. Un lapin *vacciné* reçoit en inoculation 4 milligrammes de venin de cobra. Le nombre des globules blancs, qui était de 5000 un quart d'heure avant l'injection, arrive à 6000 un quart d'heure après; il descend à 5500 au bout de trois quarts d'heure et à 3500 au bout de 5 heures.

L'animal fut l'objet d'une saignée de 60 grammes ; cette expérience n'est donc pas concluante, ainsi que le fait d'ailleurs remarquer l'auteur. Un autre lapin reçoit, en même temps qu'un *vaccin*, une dose de 4 milligrammes de *venin de cobra*. De 6500 avant l'injection, le chiffre des globules blancs descend à 6000 au bout d'un quart d'heure, à 4500 au bout de trois quarts d'heure, à 3000 au bout d'une heure et quart. Dans le premier cas il y a donc eu un léger degré d'hyperleucocytose bientôt suivie d'hypoleucoytose et dans le second hypoleucocytose d'emblée.

Chez un lapin *hypervacciné*, après injection de 4 milligrammes de venin de cobra, le nombre des globules blancs passe de 6500 à 8000. Il n'est pas indiqué au bout de combien de temps cette modification s'est produite.

De deux lapins *témoins*, l'un est tué en une heure par l'injection de 4 milligrammes de venin. Une demi-heure après l'injection le nombre des globules blancs est de 3000. On ne dit pas à combien il s'élevait avant l'expérience. Le second lapin reçoit 4 milligrammes de venin dilué dans 1 centimètre cube d'eau stérilisée. Le chiffre des globules blancs avant l'injection n'est pas indiqué. Après l'injection, l'auteur obtient les nombres suivants : 3200, une demi-heure après ; 2500 au bout d'une heure ; 2250 au bout d'une heure trois quarts; 4000 au bout de deux heures et demie; 4500

au bout de deux heures trois quarts et de trois heures et quart; 2500, 2000 et 800 au bout de trois heures et demie, de quatre heures et quart et de six heures. L'hypoleucocytose indiquée par l'auteur a donc subi de grandes fluctuations : très accentuée peu de temps après l'injection, elle diminue dans la proportion de 2 à 1 pour descendre finalement à un degré très accentué immédiatement avant la mort.

Ces résultats, on le voit, ne sont pas d'une concordance et d'une précision absolues.

Le travail de M. Martin est beaucoup plus important. L'auteur a employé pour ses expériences une solution au centième de venin dans du sérum artificiel (eau, 1000; chlorure de sodium, 7). Il a injecté cette solution tantôt dans le tissu cellulaire sous-cutané, tantôt dans le système veineux. Les résultats varient peu suivant le mode d'injection employé. Dans les deux cas il y a destruction plus ou moins grande des globules rouges dont l'hémoglobine passe dans les urines. Dans les deux cas aussi il y a un grand accroissement du nombre des globules blancs du sang; mais lorsque l'injection est faite dans le système veineux il y a une diminution temporaire, parfois même une disparition momentanée presque complète des leucocytes. Au bout d'une demi-heure à cinq heures le nombre des globules s'élève et dépasse rapidement le taux normal. L'auteur suppose qu'ils se réfugient dans le foie, le poumon et la moelle des os. En effet, dit-il, une dose de venin mille fois plus forte que celle qu'il serait possible de mettre en contact avec eux dans le courant sanguin ne produit *in vitro* aucun phénomène de destruction. Et puis, si l'on suppose une destruction, comment expliquer ensuite leur brusque réapparition et leur rapide augmentation de nombre. Dans un cas, par exemple, aussitôt après l'injection intra-veineuse, l'auteur trouve à peine quelques globules blancs dans une centaine de carrés. Un quart d'heure après il y en avait autant qu'avant l'injection.

Par l'examen microscopique, l'auteur aurait d'ailleurs rencontré dans les coupes du foie et des poumons un nombre excessif de leucocytes.

Après injection sous-cutanée, le nombre des globules blancs s'accroît presque aussitôt et l'hyperleucocytose atteint son maximum le 2e ou le 3e jour.

Ces données ne cadrent guère avec celles de M. Chatenay. D'un autre côté aucun de ces deux auteurs n'indique les variations subies par les différentes variétés de globules blancs du sang. Aussi, étant donnée l'importance du rôle des leucocytes dans les infections, les toxi-infections et même les intoxications par les substances d'ordres minéral et végétal, nous avons pensé qu'il serait intéressant de reprendre l'étude de cette question.

Nous avons expérimenté sur le cobaye, la petite quantité de venin dont nous disposions nous empêchant de nous adresser à des animaux de plus grande taille. Afin de rendre nos résultats très facilement comparables, ce sont aussi des cobayes que nous avons fait mordre par les serpents. Tout en notant les changements de nombre des hématies, nous nous sommes surtout attachés à l'étude des variations quantitatives et qualitatives des globules blancs du sang. La formule hématique du cobaye est bien différente de celle de l'homme et du lapin, en ce sens que les leucocytes polynucléaires sans granulations et à granulations B sont très nombreux tandis que les leucocytes polynucléaires neutrophiles sont rares. Mais comme il n'y a pas, croyons-nous, grand intérêt à étudier les variations de chaque groupe de leucocytes polynucléés pris individuellement (leucocytes polynucléés sans granulations, à granulations B, à granulations neutrophiles, à granulations basophiles et à granulations éosinophiles), nous les avons pris tous en bloc, ne séparant que les leucocytes éosinophiles.

Pour nos recherches, tantôt nous avons injecté du venin desséché de Pelias berus, redissout dans de l'eau glycérinée, tantôt nous avons fait mordre nos animaux par des serpents venimeux : vipère à cornes, vipère aspis, trigonocéphale[1].

1. Ici, nous devons remercier vivement M. Vaillant et M. Phisalix. Le premier nous a permis de faire mordre des animaux par les serpents du Muséum. Le second nous a donné très obligeamment un milligramme de venin desséché de *Pelias berus*.

Nos expériences peuvent être rangées en plusieurs groupes, suivant que nous avons opéré :

1° Sur des animaux normaux;

2° Sur des animaux injectés avec du sérum antivenimeux de Calmette et mordus aussitôt après ;

3° Sur des animaux traités par le sérum antivenimeux et mordus plusieurs jours après.

Chez un quatrième groupe d'animaux nous avons seulement injecté du sérum antivenimeux.

I. — ANIMAUX NORMAUX MORDUS PAR DES SERPENTS VENIMEUX OU INJECTÉS AVEC DU VENIN DÉSSÉCHÉ ET REDISSOUS DANS DE L'EAU GLYCÉRINÉE.

a) *Animaux mordus.*

OBSERVATION I. — *Cobaye, du poids de 748 grammes, est mordu à la cuisse gauche par une vipère d'Algérie. Mort environ 16 heures après la morsure.*

19 février 1901. Le cobaye est mordu à la cuisse gauche, à 9 h. 15 du matin, par une vipère d'Algérie. Quelques cris après la morsure.

A 2 h. 45, en faisant une prise de sang, on constate que l'animal se tient difficilement sur ses pattes de derrière, que les oreilles sont tombantes, les yeux ternes et à demi fermés.

A 5 heures, on remarque, sur la cuisse gauche, une large eschare dont la surface est à peu près égale à celle du pouce. La surface en est livide, suintante; les poils sont tombés. L'animal réagit à peine; il pousse quelques faibles cris quand on le touche. La respiration est très accélérée.

A 1 heure du matin, l'animal est trouvé mort.

ÉTAT DU SANG. — *19 février.* Avant la morsure :

Globules rouges	6958000
— blancs	5580
Leucocytes polynucléés	66,1 p. 100
— éosinophiles	3,4 —
— mononucléés	0,8 —
Formes de transition	3,4 —
Lymphocytes	25,8 —

19 février. 15 minutes après la morsure :

Globules rouges	5584700
— blancs	6260

Leucocytes polynucléés	75,4 p. 100
— éosinophiles	4,5 —
— mononucléés	0,9 —
Formes de transition	2,9 —
Lymphocytes	15,7 —

19 février. 11 h. 15; 2 heures après la morsure :

Globules rouges	6212400
— blancs	9920
Leucocytes polynucléés	80,7 p. 100
— éosinophiles	2,2 —
— mononucléés	0,7 —
Formes de transition	2,8 —
Lymphocytes	13,3 —

19 février. 2 h. 45, 5 h. 1/2 après la morsure :

Globules rouges	6187600
— blancs	18600
Leucocytes polynucléés	87 p. 100
— éosinophiles	1 —
— mononucléés	2 —
Formes de transition	3 —
Lymphocytes	7 —

19 février. 5 h. 15, 8 heures après la morsure :

Globules rouges	6503800
— blancs	20260

OBS. II. — *Cobaye, pesant 625 grammes; est mordu par la même vipère d'Algérie, dans la région orbitaire gauche. Mort 3 jours après la morsure.*

19 février 1901. Le cobaye est mordu, à 9 h. 20, dans la région orbitaire, par la même vipère que le cobaye de l'observation I.

A midi 1/4, la respiration est pénible, bruyante. L'œil gauche, très fortement congestionné et ecchymotique, sort de l'orbite. Il se produit un écoulement sanguin assez abondant au niveau de la région mordue.

20 fevrier. La respiration est plus facile; l'état général n'est pas trop mauvais; l'animal mange. Mais tout le côté gauche de la tête est fortement tuméfié. L'œil est recouvert d'une croûte noirâtre. L'hémorrhagie est arrêtée.

21 février. La tuméfaction a encore augmenté de volume; elle a les dimensions d'une noix. L'animal se nourrit peu, il est encore un peu vif et cherche à s'échapper quand on veut le saisir.

22 février. L'animal est pelotonné dans un coin de la cage. Il meurt vers midi, environ 3 jours et 3 heures après la morsure.

ÉTAT DU SANG. — *19 février.* Avant la morsure :

Globules rouges	6717700	
— blancs	6200	
Leucocytes polynucléés	43,7	p. 100
— éosinophiles	5,6	—
— mononucléés	3,6	—
Formes de transition	4,4	—
Lymphocytes	42,5	—

19 février. 10 h. 30, 1 h. 10 après la morsure :

Globules rouges	5332000	
— blancs	10620	
Leucocytes polynucléés	62,2	p. 100
— éosinophiles	6,1	—
— mononucléés	3 »	—
Formes de transition	5,1	—
Lymphocytes	23,4	—

19 février. Midi 1/4, 3 heures après la morsure :

Globules rouges	4898000	
— blancs	11160	
Leucocytes polynucléés	79 »	p. 100
— éosinophiles	0,8	—
— mononucléés	1,6	—
Formes de transition	5 »	—
Lymphocytes	13,3	—

19 février. 2 heures après-midi, 4 h. 40 après la morsure :

Globules rouges	4197400	
— blancs	16740	
Leucocytes polynucléés	83,5	p. 100
— éosinophiles	0,7	—
— mononucléés	2,2	—
Formes de transition	3,7	—
Lymphocytes	9,7	—

19 février. 4 h. 10, 6 h. 50 après la morsure :

Globules rouges	4008300	
— blancs	18600	
Leucocytes polynucléés	82	p. 100
— éosinophiles	0,6	—
— mononucléés	1,3	—
Formes de transition	3,3	—
Lymphocytes	12 »	—

Obs. III. — *Cobaye, du poids de 520 grammes, est mordu dans la région de l'oreille droite par un trigonocéphale venant de mordre un autre cobaye mort au bout de 10 minutes. Mort le 9e jour après la morsure.*

ÉTAT DU SANG. — *2 avril.* Avant la morsure :

Globules rouges	4674800	
— blancs	7440	
Leucocytes polynucléés	34,2	p. 100
— éosinophiles	8,6	—
— mononucléés	2 »	—
Formes de transition	4,5	—
Lymphocytes	50,3	—

2 avril. Le cobaye est mordu à 2 h. 35, par un trigonocéphale qui venait de mordre un autre cobaye. Ce dernier était mort en 10 minutes.

A 5 h. 15, c'est-à-dire 2 h. 40 après la morsure, on trouve sous l'oreille gauche une petite plaque noirâtre, luisante, dépourvue de poils, suintante et recouverte d'un exsudat séreux. A l'orifice de l'oreille droite existe un point sanguinolent.

Globules rouges	3943200	
— blancs	19220	
Leucocytes polynucléés	78,9	p. 100
— éosinophiles	2,2	—
— mononucléés	2,7	—
Formes de transition	5,2	—
Lymphocytes	10,7	—

3 avril. 5 h. 10. Poids : 515 grammes. Œdème de presque toute la tête. De chaque côté, en avant et au-dessous du conduit auditif, se trouve un placard fluctuant, tuméfié, dépourvu de poils. Du placard du côté droit, la pression fait sourdre un peu de sang.

Globules rouges	4098200	
— blancs	19220	
Leucocytes polynucléés	68,2	p. 100
— éosinophiles	1,5	—
— mononucléés	3 »	—
Formes de transition	4,7	—
Lymphocytes	22 ».	—

5 avril. Poids : 455 grammes. Les placards fluctuants se sont transformés en eschares sèches et noires. Celle de gauche se prolonge jusqu'au bord inférieur de la mâchoire inférieure.

Globules blancs	20460	
Leucocytes polynucléés	55,3	p. 100
— éosinophiles	6 »	—
— mononucléés	2 »	—
Formes de transition	2,6	—
Lymphocytes	34 »	—

6 avril. Poids : 430 grammes.

Globules blancs	13740	
Leucocytes polynucléés	48 »	p. 100
— éosinophiles	5 »	—
— mononucléés	2 »	—
Formes de transition	5 »	—
Lymphocytes	39 »	—

10 avril. Poids : 380 grammes. L'animal est blotti dans un coin de la cage, poussant des cris plaintifs.

Globules blancs	16740	
Leucocytes polynucléés	53 »	p. 100
— éosinophiles	2 »	—
— mononucléés	1,3	—
Formes de transition	3,4	—
Lymphocytes	39,4	—

11 avril. On trouve le cobaye mort.

Obs. IV. — *Cobaye, du poids de 530 grammes, est mordu au flanc droit par un trigonocéphale. Il est sacrifié 14 jours après la morsure.*

État du sang. — *10 avril.* Avant la morsure :

Globules rouges	6776600	
— blancs	11120	
Leucocytes polynucléés	47,6	p. 100
— éosinophiles	7,4	—
— mononucléés	0,9	—
Formes de transition	3,7	—
Lymphocytes	40 »	—

11 avril. Le cobaye est mordu à 10 heures par un trigonocéphale.

10 h. 20. Vingt minutes après la morsure :

Globules rouges	6728500	
— blancs	16120	
Leucocytes polynucléés	46,3	p. 100
— éosinophiles	6,7	—
— mononucléés	1,5	—
Formes de transition	4 »	—
Lymphocytes	41 »	—

10 h. 30. On constate dans le flanc droit l'existence d'une zone d'environ 1 centimètre carré d'étendue, à surface livide et luisante, dépouillée de ses poils.

3 h. 10.

Globules rouges	6100800	
— blancs	20460	
Leucocytes polynucléés	67,8	p. 100
— éosinophiles	2,6	—

Leucocytes mononucléés	2,6 p. 100
Formes de transition	5,3 —
Lymphocytes	21,3 —

12 avril. Poids : 430 grammes. Tout autour de la zone violacée, qui a atteint les dimensions d'une pièce d'un franc, s'est développé un œdème assez intense. A la surface de la plaque suinte un exsudat rougeâtre.

Globules rouges	5505600
— blancs	12400
Leucocytes polynucléés	82,4 p. 100
— éosinophiles	0,7 —
— mononucléés	1,5 —
Formes de transition	3 » —
Lymphocytes	12,2 —

13 avril. La zone d'œdème s'étend sur la cuisse gauche qu'elle immobilise. L'eschare se dessèche.

Globules rouges	4718200
— blancs	10540
Leucocytes polynucléés	63,6 p. 100
— éosinophiles	1,1 —
— mononucléés	1,1 —
Formes de transition	4,5 —
Lymphocytes	29,5 —

15 avril. Poids : 385 grammes. L'eschare est sèche.

Globules rouges	3651800
— blancs	13020
Leucocytes polynucléés	50,1 p. 100
— éosinophiles	1,5 —
— mononucléés	2,5 —
Formes de transition	5,5 —
Lymphocytes	40,3 —

16 avril. Poids : 400 grammes.

Globules rouges	4557200
— blancs	14880
Leucocytes polynucléés	41,5 p. 100
— éosinophiles	6,1 —
— mononucléés	1,9 —
Formes de transition	5,9 —
Lymphocytes	43,5 —

18 avril. Poids : 410 grammes. Un sillon d'élimination se forme et suppure.

Globules rouges	4941400
— blancs	15500

Leucocytes polynucléés	73,7 p. 100
— éosinophiles	4,2 —
— mononucléés	0,8 —
Formes de transition	3,3 —
Lymphocytes	17,7 —

19 avril. Poids : 460 grammes.

Globules rouges	4 532 200
— blancs	9 920
Leucocytes polynucléés	64,4 p. 100
— éosinophiles	3,7 —
— mononucléés	2,1 —
Formes de transition	4,4 —
Lymphocytes	25 » —

20 avril. Poids : 465 grammes.

Globules rouges	5 651 300
— blancs	10 020
Leucocytes polynucléés	57,2 p. 100
— éosinophiles	3,6 —
— mononucléés	2,7 —
Formes de transition	4,5 —
Lymphocytes	31,8 —

24 avril. L'animal est sacrifié, 14 jours après la morsure.

Obs. V. — *Cobaye jeune, du poids de 340 grammes, est mordu à l'abdomen par un trigonocéphale. L'animal survit.*

État du sang. — *10 avril.* Avant la morsure :

Globules rouges	6 401 600
— blancs	5 580
Leucocytes polynucléés	46 » p. 100
— éosinophiles	5,1 —
— mononucléés	2 —
Formes de transition	4 —
Lymphocytes	42,2 —

11 avril. 10 h. 5. Le cobaye est mordu :

11 heures. Œdème limité de la paroi abdominale.

1 h. 30. L'œdème s'accentue :

Globules rouges	4 456 700
— blancs	11 780
Leucocytes polynucléés	60,2 p. 100
— éosinophiles	2,4 —
— mononucléés	2,4 —
Formes de transition	3,6 —
Lymphocytes	31,3 —

12 avril. Poids : 305 grammes. Dans la région de l'abdomen, tumeur œdémateuse, fluctuante, du volume d'une noisette. A sa surface les poils sont tombés.

Globules rouges	4512600
— blancs	8680
Leucocytes polynucléés	68 » p. 100
— éosinophiles	1,3 —
— mononucléés	1,3 —
Formes de transition	2,6 —
Lymphocytes	26,3 —

13 avril. Poids : 300 grammes. La tumeur a acquis les dimensions d'une noix.

Globules rouges	4070300
— blancs	8720
Leucocytes polynucléés	56,3 p. 100
— éosinophiles	2,5 —
— mononucléés	1,2 —
Formes de transition	3,8 —
Lymphocytes	35,8 —

15 avril. Poids : 280 grammes. L'abdomen est le siège d'une large et longue eschare qui commence à se dessécher.

Globules rouges	3802400
— blancs	8060
Leucocytes polynucléés	60 » p. 100
— éosinophiles	3 —
— mononucléés	2 —
Formes de transition	3,5 —
Lymphocytes	31,5 —

16 avril. Poids : 290 grammes. Un sillon d'élimination se forme autour de l'eschare.

Globules rouges	3788200
— blancs	15500
Leucocytes polynucléés	44,5 p. 100
— éosinophiles	2,4 —
— mononucléés	2,4 —
Formes de transition	4,3 —
Lymphocytes	45,5 —

18 avril.

Globules rouges	4314200
— blancs	11780
Leucocytes polynucléés	43,8 p. 100
— éosinophiles	3,8 —
— mononucléés	1,9 —

Formes de transition	4,7 p. 100
Lymphocytes	44,9 —

19 avril. Poids : 325 grammes. L'eschare est tombée, laissant une surface cruentée.

Globules rouges	3707600
— blancs	8060
Leucocytes polynucléés	38,4 p. 100
— éosinophiles	2,5 —
— mononucléés	1,5 —
Formes de transition	4 » —
Lymphocytes	56 » —

20 avril. Poids : 330 grammes.

Globules rouges	3515400
— blancs	7440
Leucocytes polynucléés	32,7 p. 100
— éosinophiles	1,8 —
— mononucléés	1,6 —
Formes de transition	3,7 —
Lymphocytes	60,5 —

L'animal survit.

b) *Animaux injectés dans le tissu cellulaire sous-cutané avec une solution de venin de* Pelias berus.

Obs. VI. — *Cobaye, du poids de 530 grammes, reçoit en injection sous-cutanée 1/10 de milligramme de venin de* Pelias berus, *c'est-à-dire 1 centimètre cube de la solution suivante : Eau et glycérine à parties égales : 10 centimètres cubes. Venin : 1 milligramme. Il meurt 5 heures après l'injection.*

État du sang. — *15 mars.* Avant l'injection :

Globules rouges	6448000
— blancs	9920
Leucocytes polynucléés	54 » p. 100
— éosinophiles	5,4 —
— mononucléés	2,6 —
Formes de transition	3,4 —
Lymphocytes	34,3 —

15 mars. 2 heures après l'injection.

Globules rouges	5607900
— blancs	21080
Leucocytes polynucléés	80,6 p. 100
— éosinophiles	2,4 —
— mononucléés	2,3 —

Formes de transition.	2,8	p. 100
Lymphocytes.	11,8	—

Obs. VII. — *Cobaye, 525 grammes, reçoit 1/4 de centimètre cube de la solution précédente, c'est-à-dire 2,5 centièmes de milligramme de venin de* Pelias berus. *Il se forme une large eschare dans la région inoculée; mais l'animal survit.*

État du sang. — *8 mars.* Avant l'injection :

Globules rouges.	6 714 600	
— blancs.	8 060	
Leucocytes polynucléés.	58 »	p. 100
— éosinophiles	7	—
— mononucléés.	2,2	—
Formes de transition.	2,9	—
Lymphocytes.	29,6	—

9 mars. Injection sous-cutanée à 10 h. 30.

3 heures de l'après-midi : 4 h. 1/2 après l'injection. Poids : 485 gr.

Globules rouges.	4 811 200	
— blancs.	15 500	
Leucocytes polynucléés.	86,1	p. 100
— éosinophiles	2,9	—
— mononucléés.	1,4	—
Formes de transition.	2,8	—
Lymphocytes.	8,5	—

10 mars. 9 h. 1/4 du matin. Poids : 515 grammes.

Globules rouges.	4 665 000	
— blancs.	27 820	
Leucocytes polynucléés.	67,9	p. 100
— éosinophiles	4,5	—
— mononucléés.	2,2	—
Formes de transition.	4,5	—
Lymphocytes.	20,6	—

11 mars. 10 heures. Poids : 535 grammes.

Globules rouges.	4 944 500	
— blancs.	17 360	
Leucocytes polynucléés.	45,7	p. 100
— éosinophiles	10 »	—
— mononucléés.	1,8	—
Formes de transition.	5,3	—
Lymphocytes.	36,4	—

12 mars. 10 heures. Poids : 510 grammes.

Globules rouges.	4 138 500
— blancs.	15 500

Leucocytes polynucléés	35,8	p. 100
— éosinophiles	11,9	—
— mononucléés	3,5	—
Formes de transition	4,5	—
Lymphocytes	44 »	—

13 mars. 1 heure. Poids : 490 grammes.

Globules rouges	3 844 000	
— blancs	7 440	
Leucocytes polynucléés	43 »	p. 100
— éosinophiles	12 »	—
— mononucléés	2,4	—
Formes de transition	4,8	—
Lymphocytes	36,5	—

14 mars. 4 heures. Poids : 460 grammes.

Globules rouges	4 501 200	
— blancs	6 200	
Leucocytes polynucléés	33,6	p. 100
— éosinophiles	14,3	—
— mononucléés	3,3	—
Formes de transition	3 »	—
Lymphocytes	44,1	—
On trouve des hématies nucléées	0,8	—

15 mars. 3 heures. Poids : 490 grammes.

Globules rouges	4 988 300	
— blancs	8 060	
Leucocytes polynucléés	45,4	p. 100
— éosinophiles	10,9	—
— mononucléés	2,6	—
Formes de transition	2,5	—
Lymphocytes	38,3	—

Quelques hématies nucléées.

16 mars. Poids : 520 grammes. L'eschare se détache.

Globules rouges	5 204 900
— blancs	8 060

19 mars. Poids : 485 grammes. L'eschare est tombée.

Globules rouges	5 790 800
— blancs	9 300

Obs. VIII. — *Cobaye, 565 grammes, reçoit en injection sous-cutanée 1/4 de centimètre cube de la solution précédente, c'est-à-dire 2,5 centièmes de milligramme de venin de* Pelias berus. *Comme chez le cobaye de l'observation VII, il se forme une large eschare dans la région injectée, mais l'animal survit.*

État du sang. — *8 mars.* Avant l'injection :

Globules rouges	5031300	
— blancs	8680	
Leucocytes polynucléés	42,8	p. 100
— éosinophiles	11,6	—
— mononucléés	2 »	—
Formes de transition	4 »	—
Lymphocytes	39,2	—

9 mars. Injection sous-cutanée à 10 h. 1/2.

4 heures de l'après-midi, 5 h. 1/2 après l'injection. Poids : 525 gr.

Globules rouges	4276600	
— blancs	13776	
Leucocytes polynucléés	81 »	p. 100
— éosinophiles	2,2	—
— mononucléés	1,1	—
Formes de transition	4 »	—
Lymphocytes	11,4	—

10 mars. 9 h. 3/4 du matin. Poids : 565 grammes.

Globules rouges	3769600	
— blancs	14260	
Leucocytes polynucléés	69,8	p. 100
— éosinophiles	4 »	—
— mononucléés	2 »	—
Formes de transition	3,4	—
Lymphocytes	21,1	—

11 mars. 10 h. 1/2 du matin. Poids : 560 grammes.

Globules rouges	3918400	
— blancs	21700	
Leucocytes polynucléés	37,5	p. 100
— éosinophiles	5,8	—
— mononucléés	2,2	—
Formes de transition	5,1	—
Lymphocytes	49,2	—

12 mars. 10 h. 1/2 du matin. Poids : 535 grammes.

Globules rouges	4485700	
— blancs	12400	
Leucocytes polynucléés	34,5	p. 100
— éosinophiles	7,3	—
— mononucléés	1,8	—
Formes de transition	3,6	—
Lymphocytes	52,5	—

13 mars. Poids : 500 grammes.

Globules rouges	4563200	
— blancs	8060	
Leucocytes polynucléés	47,2	p. 100
— éosinophiles	15,4	—
— mononucléés	2,3	—
Formes de transition	4,6	—
Lymphocytes	30,2	—

14 mars. Poids : 490 grammes.

Globules rouges	5117000	
— blancs	5820	
Leucocytes polynucléés	58,5	p. 100
— éosinophiles	11,3	—
— mononucléés	1,3	—
Formes de transition	4,1	—
Lymphocytes	24,4	—

15 mars. Poids : 540 grammes.

Globules rouges	5223000	
— blancs	7300	
Leucocytes polynucléés	50 »	p. 100
— éosinophiles	5,5	—
— mononucléés	1,5	—
Formes de transition	4,7	—
Lymphocytes	38,8	—

16 mars. Poids : 550 grammes.

Globules rouges	5034400
— blancs	6820

19 mars. Poids : 495 grammes.

Globules rouges	5080900
— blancs	6200

Obs. IX. — *Cobaye jeune, pesant 470 grammes, reçoit, en injection sous-cutanée, 1/2 centimètre cube de la solution précédente, c'est-à-dire 1/2 dixième de milligramme de venin de* Pelias berus. *L'animal survit. Il est sacrifié 33 jours après l'injection.*

État du sang. — *21 mars*. Avant l'injection :

Globules rouges	5573800	
— blancs	6200	
Leucocytes polynucléés	29,9	p. 100
— éosinophiles	9,2	—
— mononucléés	1,2	—
Formes de transition	5,4	—
Lymphocytes	54,4	—

21 mars. 9 h. 1/2, injection dans le flanc droit de 1/2 centimètre cube de la solution de venin.

10 heures, une demi-heure après l'injection :

Globules rouges	5 580 700	
— blancs	11 160	
Leucocytes polynucléés	22,8	p. 100
— éosinophiles	12,8	—
— mononucléés	2,3	—
Formes de transition	5,2	—
Lymphocytes	56,9	—

Cinq heures après l'injection, on constate déjà de l'œdème très accusé de la paroi abdominale et une tache brunâtre au niveau du siège de l'injection.

22 mars. L'œdème a augmenté; la tache brunâtre persiste.

10 heures. Poids : 490 grammes.

Globules rouges	5 065 400	
— blancs	17 980	
Leucocytes polynucléés	46,7	p. 100
— éosinophiles	2,48	—
— mononucléés	1,9	—
Formes de transition	5,9	—
Lymphocytes	43,2	—
Hématies nucléées	0,5	—

23 mars. 10 heures. Poids : 505 grammes.

L'œdème a augmenté et s'est étendu à la région vulvaire, où il est très accentué. La cuisse droite est le siège d'une tuméfaction, des dimensions d'une grosse noisette, de consistance pâteuse, laissant suinter un liquide sirupeux.

Globules rouges	4 039 100	
— blancs	23 560	
Leucocytes polynucléés	48,7	p. 100
— éosinophiles	6,7	—
— mononucléés	0,8	—
Formes de transition	4,9	—
Lymphocytes	38,9	—
Hématies nucléées	0,5	— gl. bl.

24 mars. Poids : 510 grammes.

L'état local ne s'est pas modifié sensiblement; cependant la consistance de la tuméfaction de la cuisse est plus ferme.

Globules rouges	4 052 000	
— blancs	23 560	
Leucocytes polynucléés	42,9	p. 100
— éosinophiles	14,7	—

Leucocytes mononucléés	2,3 p. 100		
Formes de transition	4 »	—	
Lymphocytes	35,8	—	
Hématies nucléées	1 »	—	gl. bl.

25 mars. Poids : 490 grammes.

La tuméfaction de la cuisse a diminué un peu de volume.

Globules rouges	3248800		
— blancs	14260		
Leucocytes polynucléés	34,8 p. 100		
— éosinophiles	14,4	—	
— mononucléés	2,9	—	
Formes de transition	4,3	—	
Lymphocytes	37,3	—	
Hématies nucléées	3 »	—	gl. bl.

27 mars. Poids : 465 grammes.

La consistance de la tuméfaction de la cuisse est variable; dure à la partie externe, elle est molle dans sa portion interne. Il y a de la dyspnée très prononcée.

Globules rouges	3115500		
— blancs	17360		
Leucocytes polynucléés	29,2 p. 100		
— éosinophiles	13,6	—	
— mononucléés	3,6	—	
Formes de transition	5,2	—	
Lymphocytes	48,1	—	
Hématies nucléées	8 »	—	gl. bl.

28 mars. Poids : 440 grammes.

La tuméfaction est indurée dans toute son étendue. La respiration est plus facile.

Globules rouges	3242600		
— blancs	16740		
Leucocytes polynucléés	35,7 p. 100		
— éosinophiles	21,8	—	
— mononucléés	1,3	—	
Formes de transition	5,2	—	
Lymphocytes	35,7	—	
Hématies nucléées	10,5	—	gl. bl.

29 mars. Poids : 440 grammes.

La tumeur s'est affaissée; une eschare noirâtre et très dure la remplace. Les mouvements de l'articulation fémoro-tibiale sont rendus impossibles par cette eschare qui forme comme une gaine rigide au membre. L'œdème de la région vulvaire persiste.

Globules rouges	3010900

Globules blancs	23350		
Leucocytes polynucléés	43,8	p. 100	
— éosinophiles	6,1	—	
— mononucléés	2,6	—	
Formes de transition	5,3	—	
Lymphocytes	42	—	
Hématies nucléées	7,8	—	gl. bl.

30 mars. Poids : 445 grammes.

Un profond sillon d'élimination se forme autour de l'eschare.

Globules rouges	4121400		
— blancs	16740		
Leucocytes polynucléés	60 »	p. 100	
— éosinophiles	4,8	—	
— mononucléés	2,4	—	
Formes de transition	6,5	—	
Lymphocytes	26 »	—	
Hématies nucléées	3,2	—	gl. bl.

31 mars. L'eschare s'est éliminée.

Globules rouges	5070800
— blancs	17300

Obs. X. — *Cobaye jeune, pesant 425 grammes, reçoit, comme le précédent, 1/2 centimètre cube de la solution de venin de* Pelias berus. *L'animal survit.*

État du sang. — *21 mars.* Avant l'injection :

Globules rouges	5264500	
— blancs	4960	
Leucocytes polynucléés	37 »	p. 100
— éosinophiles	2,5	—
— mononucléés	1,2	—
Formes de transition	5,1	—
Lymphocytes	54,5	—

21 mars. 9 h. 3/4. Injection de 1/2 centimètre cube dans la région du flanc droit.

1 heure après l'injection :

Globules rouges	5276200	
— blancs	9300	
Leucocytes polynucléés	38,8	p. 100
— éosinophiles	2,7	—
— mononucléés	0,7	—
Formes de transition	3 »	—
Lymphocytes	54,5	—

4 h. 1/2 après l'injection. Œdème accentué de l'abdomen; tache brunâtre au lieu de l'injection, des dimensions d'une pièce de 50 centimes environ.

Globules rouges	5098700	
— blancs	17980	
Leucocytes polynucléés	77,2	p. 100
— éosinophiles	1,4	—
— mononucléés	1,4	—
Formes de transition	2,8	—
Lymphocytes	17 »	—

22 mars. Poids : 425 grammes. Dans toute l'étendue de la paroi abdominale, allant de l'appendice xyphoïde au pubis, et mesurant 2 centimètres environ de largeur, existe une tumeur œdémateuse, excessivement molle, tremblotante, changeant de forme avec la position de l'animal et présentant toujours son plus grand volume dans la région la plus déclive. La plaque brunâtre persiste toujours dans la région de l'injection.

Globules rouges	4656200	
— blancs	9300	
Leucocytes polynucléés	33,6	p. 100
— éosinopbiles	0,8	—
— mononucléés	3,5	—
Lymphocytes	61 »	—

23 mars. Poids : 450 grammes. La tumeur œdémateuse a pris une consistance pâteuse.

Globules rouges	3738600	
— blancs	18600	
Leucocytes polynucléés	54,13	p. 100
— éosinophiles	4,51	—
— mononucléés	1,50	—
Formes de transition	3 »	—
Lymphocytes	36 »	—
Hématies nucléées	0,75	— gl. bl.

24 mars. Poids : 440 grammes. Même état local.

Globules rouges	3946300	
— blancs	17360	
Leucocytes polynucléés	41,48	p. 100
— éosinophiles	9,15	—
— mononucléés	2,6	—
Formes de transition	5,2	—
Lymphocytes	41,1	—
Hématies nucléées	1,3	— gl. bl.

25 mars. Poids : 410 grammes. La poche œdémateuse a fait place à

une plaque dure, noirâtre, formant un véritable plastron des dimensions d'une pièce de 5 francs.

Globules rouges	3912200
— blancs	17980
Leucocytes polynucléés	51,06 p. 100
— éosinophiles	11,3 —
— mononucléés	2 » —
Formes de transition	5 » —
Lymphocytes	31 » —
Hématies nucléées	1 » — gl. b

26 mars. Poids : 460 grammes. Même état local.

Globules rouges	3977300
— blancs	16120
Leucocytes polynucléés	44,5 p. 100
— éosinophiles	12,2 —
— mononucléés	0,64 —
Formes de transition	2,6 —
Lymphocytes	40 » —
Hématies nucléées	0,64 — gl. b

27 mars. Poids : 435 grammes. Même état local.

Globules rouges	4064100
— blancs	19220
Leucocytes polynucléés	52,9 p. 100
— éosinophiles	7,2 —
— mononucléés	1 » —
Formes de transition	4,2 —
Lymphocytes	34,7 —

28 mars. Poids : 455 grammes. Le sillon d'élimination commence à se former autour de l'eschare.

Globules rouges	5348000
— blancs	17998
Leucocytes polynucléés	59 » p. 100
— éosinophiles	7 » —
— mononucléés	1 » —
Formes de transition	4 » —
Lymphocytes	27,2 —

29 mars. Poids : 415 grammes. Le sillon d'élimination continue à se creuser.

Globules rouges	4450800
— blancs	12400
Leucocytes polynucléés	46,2 p. 100
— éosinophiles	7,4 —
— mononucléés	1,8 —

Formes de transition	5,5	p. 100
Lymphocytes	38,9	—

30 mars. Poids : 390 grammes. Suppuration au niveau du sillon d'élimination.

Globules rouges	4699600	
— blancs	10640	
Leucocytes polynucléés	62 »	p. 100
— éosinophiles	7,6	—
— mononucléés	1 »	—
Formes de transition	2,7	—
Lymphocytes	26 »	—

31 mars.

Globules rouges	4600400
— blancs	4464

Obs. XI. — *Cobaye, du poids de 700 grammes, reçoit en injection sous-cutanée 1 centimètre cube de la solution de venin de* Pelias berus. *L'animal est sacrifié le 5e jour après l'injection.*

État du sang. — *25 avril.* Avant l'injection :

Globules rouges	6181400	
— blancs	10540	
Leucocytes polynucléés	45,2	p. 100
— éosinophiles	5,9	—
— mononucléés	1,1	—
Formes de transition	2 »	—
Lymphocytes	45 »	—

26 avril. 9 h. 10. Injection sous-cutanée dans la région abdominale. 9 h. 40, 30 minutes après l'injection:

Globules rouges	5307200	
— blancs	21080	
Leucocytes polynucléés	59,2	p. 100
— éosinophiles	3,8	—
— mononucléés	1,5	—
Formes de transition	3,4	—
Lymphocytes	31,5	—

10 h. 45, 1 h. 25 après l'injection :

Globules rouges	5357800	
— blancs	21080	
Leucocytes polynucléés	69 »	p. 100
— éosinophiles	1,5	—
— mononucléés	2 »	—
Formes de transition	3,9	—
Lymphocytes	23,5	—

4 h. 30, 7 h. 10 après l'injection :

Globules rouges	5558600	
— blancs	22320	
Leucocytes polynucléés	80,2	p. 100
— éosinophiles	0,07	—
— mononucléés	1,4	—
Formes de transition	2,3	—
Lymphocytes	14,5	—

27 avril. Poids : 645 grammes. Œdème mou de la paroi abdominale.

Globules rouges	4736800	
— blancs	16740	
Leucocytes polynucléés	75,2	p. 100
— éosinophiles	1,8	—
— mononucléés	1,6	—
Formes de transition	3,4	—
Lymphocytes	17,4	—

28 avril. Poids : 605 grammes. L'œdème a pris une consistance pâteuse.

Globules rouges	4526000	
— blancs	16120	
Leucocytes polynucléés	69 »	p. 100
— éosinophiles	0,8	—
— mononucléés	1,6	—
Formes de transition	3,2	-
Lymphocytes	25 »	-

29 avril. Poids : 605 grammes. Mêmes symptômes locaux.

Globules rouges	5716400	
— blancs	16740	
Leucocytes polynucléés	66,6	p. 100
— éosinophiles	3,6	—
— mononucléés	1,4	—
Formes de transition	2,3	—
Lymphocytes	25 »	—

1er mai. L'animal est sacrifié.

. . .

Si nous comparons les résultats fournis par les deux séries d'expériences qui précèdent, nous voyons qu'ils sont absolument identiques, aussi bien au point de vue des lésions locales que des altérations du sang. Localement c'est un œdème plus ou moins intense, bientôt suivi, si la mort ne survient pas trop tôt, d'une eschare plus ou moins étendue qui s'élimine au bout de quelques jours.

Quant aux altérations du sang provoquées par les morsures et celles déterminées par l'injection de venin desséché et redissous dans l'eau glycérinée, elles sont tout à fait superposables. Aussi les décrirons-nous en même temps.

Elles intéressent les globules rouges et les globules blancs.

Les *altérations des globules rouges*, sur lesquelles nous insisterons peu, consistent dans une hématolyse plus ou moins intense suivant la gravité de la morsure ou de la dose de venin injecté. La destruction des hématies est rapide et commence très peu de temps après la morsure ou l'injection de venin. Tel cobaye qui avait 6 958 000 hématies avant la morsure n'en a plus que 5 584 700 un quart d'heure après ; tel autre qui en avait 6 717 700 avant la morsure en a 5 331 000 une heures dix minutes après. Les résultats sont les mêmes avec l'injection de venin. Le cobaye de l'observation VI a, avant l'injection, 6 448 000 globules rouges et 5 607 900 deux heures après; celui de l'observation VII a, avant l'injection, 6 714 600 hématies et seulement 4 811 200 quatre heures et demie après. Elle est en rapport avec l'intensité de l'envenimement. Très accusée dans les cas mortels, où elle peut se traduire par la disparition d'un million et demi à deux millions de globules et même plus, elle est peu apparente dans les cas très bénins. La diminution du nombre des hématies n'est pas brusque; elle persiste et s'accentue pendant un, deux, trois jours. Un cobaye, mordu par une vipère d'Algérie, a 6 717 700 hématies avant la morsure; il en a 5 331 000 une heure dix minutes après, et seulement 4 008 300 au bout de sept heures. Un autre, mordu par un trigonocéphale a, avant la morsure, 6 776 600 hématies; il en a 5 505 600 au bout de vingt-quatre heures, 4 718 000 au bout de deux jours, 3 651 300 au bout de trois jours. La réparation commence le quatrième jour. Un autre, injecté avec du venin de *Pelias berus*, a 6 714 600 hématies avant l'injection; il n'en a plus que 4 665 000 au bout de vingt-quatre heures et 4 318 000 au bout de trois jours.

Cette anémie par destruction globulaire amène des modifications notables dans le volume des hématies et une poikilocytose plus ou moins accentuée.

La réparation commence au bout de deux, trois, quatre jours. Elle s'accompagne de la présence dans la circulation d'un nombre parfois très grand de globules rouges nucléés.

Les *altérations des globules blancs* sont quantitatives et qualitatives.

Les altérations quantitatives se traduisent par une augmentation, quelquefois très grande, du nombre des globules blancs du sang. Cette augmentation s'observe dans tous les cas, aussi bien dans ceux suivis de guérison que dans ceux qui se terminent par la mort au bout de plusieurs jours et dans ceux rapidement mortels. Elle débute presque aussitôt après la morsure ou après l'injection sous-cutanée de venin. Un cobaye, mordu par une vipère d'Algérie, a 5 580 globules blancs avant la morsure; il en a 6 260 un quart d'heure après. Un autre, mordu par un trigonocéphale, a 11 120 globules blancs avant la morsure; il en a 16 120 au bout de vingt minutes. Un troisième, injecté avec du venin de *Pelias berus*, a, avant l'injection, 6 200 globules blancs; il en a 11 160 une demi-heure après.

L'hyperleucocytose est presque toujours très accusée au bout d'une à deux ou trois heures. Nous n'avons jamais observé d'hypoleucocytose soit après la morsure, soit après l'injection de venin. Nos résultats concordent donc avec ceux de M. Martin qui n'a observé de l'hypoleucocytose transitoire qu'après l'injection de venin dans le système veineux. Elle atteint son maximum dans l'espace de huit, douze, vingt-quatre heures, quelquefois quarante-huit heures, dans les cas d'envenimement peu grave. Il ne semble pas y avoir de relation bien nette entre la rapidité d'augmentation du nombre des globules blancs et l'intensité de l'intoxication. Ainsi, un cobaye, mordu par une vipère d'Algérie, parti de 5 580 globules blancs avant la morsure, atteint 20 260 au bout de huit heures. Il meurt en seize heures. Un autre, mordu par un trigonocéphale, a 20 460 globules blancs cinq heures après la morsure, au lieu de 11 120 avant. Il survit. Un troisième reçoit une injection de venin mortelle en cinq heures. Deux heures après l'injection, il a 21 080 globules blancs, au lieu de 9920 avant.

Sauf dans les cas d'envenimement très légère où la réaction leucocytique est moins accusée, le chiffre maximum des globules blancs n'est pas très influencé par la dose de venin. Il persiste plus ou moins longtemps suivant les cas. Dans les cas rapidement mortels, l'hyperleucocytose dure jusqu'au moment de la mort. Dans les cas de mort à longue échéance, elle diminue au bout de quelques jours, mais ne disparaît pas complètement. Dans les cas suivis de guérison, le nombre des globules blancs, exagéré pendant deux, trois ou quatre jours, suivant le degré de l'envenimement, diminue ensuite pour revenir à la normale.

Au moment de la formation du sillon d'élimination de l'eschare, il y a en général une nouvelle, mais plus faible, hyperleucocytose.

Les altérations qualitatives consistent dans l'élévation du nombre des leucocytes polynucléés et la diminution du nombre des lymphocytes. Cette hyperpolynucléose est constante; elle s'observe aussi bien dans les cas mortels que dans les cas suivis de guérison. Ainsi un cobaye, injecté avec du venin de *Pelias berus*, avait 80,6 p. 100 de polynucléés deux heures après l'injection, au lieu de 54 p. 100 avant. Il mourait au bout de cinq heures. Un autre mordu par une vipère d'Algérie avait, cinq heures et demie après la morsure, 87 p. 100 de polynucléés, au lieu de 66 p. 100 avant. Il mourait au bout de seize heures. Un troisième, mordu par un trigonocéphale, avait, vingt-quatre heures après la morsure, 82,4 p. 100 de polynucléés au lieu de 47,6 p. 100 avant. Il survivait.

Cette hyperpolynucléose survient d'emblée sans avoir été précédée d'hypopolynucléose. Elle se développe très rapidement et marche de pair avec l'élévation du nombre total des globules blancs. Un cobaye, mordu par une vipère d'Algérie, a 66,1 p. 100 de polynucléés avant la morsure; il en a 75,4 p. 100 au bout d'un quart d'heure et 87 p. 100 au bout de cinq heures et demie. Un autre, mordu par la même vipère, en a 43,7 p. 100 avant la morsure; il en a 62,2 p. 100 une heure dix minutes après et 83,5 p. 100 cinq heures après. Il s'agit de deux cas mortels, l'un en seize

heures, l'autre en trois jours. Un troisième en a 46 p. 100 avant la morsure d'un trigonocéphale ; il en a 60 p. 100 au bout de trois heures et demie et 68 p. 100 au bout de vingt-quatre heures. Il survit.

Les leucocytes polynucléés diminuent en même temps que le chiffre tolal des globules blancs. Ils augmentent de nouveau, mais dans de faibles proportions, au moment de l'hyperleucocytose survenant au moment de la formation du sillon d'élimination de l'eschare.

Les leucocytes éosinophiles diminuent de nombre pendant la période d'hyperleucocytose.

Quant aux lymphocytes, ils subissent des oscillations inverses de celles des polynucléés, c'est-à-dire que leur proportion s'abaisse pendant la période d'hyperleucocytose.

II. — ANIMAUX INJECTÉS AVEC DU SÉRUM ANTIVENIMEUX DE M. CALMETTE ET MORDUS AUSSITOT APRÈS.

OBS. XII. — *Cobaye, du poids de 635 grammes, reçoit, en injection sous-cutanée, 2 centimètres cubes de sérum antivenimeux de M. Calmette. Dix minutes après, on le fait mordre par une vipère aspis. Il meurt au bout de cinq heures.*

A l'autopsie, on trouve les traces de trois morsures : une sur chaque cuisse, une troisième sur l'épaule gauche. A leur niveau, le tissu cellulaire sous-cutané est très fortement infiltré et très ecchymotique.

L'examen du sang a fourni les résultats suivants :

12 juillet 1901. 9 heures (matin). Avant l'injection de sérum :

Globules rouges	5211100	
— blancs	6820	
Leucocytes polynucléés	59,2	p. 100
— éosinophiles	2,1	—
— mononucléés	1,1	—
Formes de transition	3,2	—
Lymphocytes	34 »	—

11 h. 10. Injection de 2 centimètres cubes de sérum antivenimeux.
11 h. 20. Trois morsures de vipère aspis.
1 heure après-midi :

Globules rouges	4859500	
— blancs	14260	
Leucocytes polynucléés	70,5	p. 100
— éosinophiles	1,2	—

Leucocytes mononucléés	1,2	p. 100
Formes de transition	3,1	—
Lymphocytes	23,7	—

Mort à 4 h. 30.

Obs. XIII. — *Cobaye, 625 grammes, reçoit, en injection sous-cutanée, 2 centimètres cubes de sérum antivenimeux de M. Calmette. Il est mordu cinq minutes après par une vipère aspis. Il survit.*

20 juillet. 9 heures du matin. Avant l'injection de sérum :

Globules rouges	5564500	
— blancs	8680	
Leucocytes polynucléés	39,4	p. 100
— éosinophiles	3,8	—
— mononucléés	0,9	—
Formes de transition	2,8	—
Lymphocytes	52,8	—

11 h. 15. Injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes de sérum antivenimeux.

11 h. 20. Morsure par vipère aspis.

3 h. 30. L'état général de l'animal est resté bon; l'œil est vif.

Globules rouges	6107700	
— blancs	24180	
Leucocytes polynucléés	69,3	p. 100
— éosinophiles	3,6	—
— mononucléés	1,4	—
Formes de transition	2,2	—
Lymphocytes	23,3	—

21 juillet. 10 heures du matin. Plaque ecchymotique, œdémateuse, luisante, dépouillée de poils, sur la cuisse gauche.

Globules rouges	4507400	
— blancs	37200	
Leucocytes polynucléés	67,2	p. 100
— éosinophiles	2,6	—
— mononucléés	0,8	—
Formes de transition	2,6	—
Lymphocytes	26,5	—

22 juillet. 3 heures soir. Eschare presque complètement sèche sur la cuisse.

Globules rouges	4172600	
— blancs	23560	
Leucocytes polynucléés	32,8	p. 100
— éosinophiles	1,3	—
— mononucléés	1,3	—

Formes de transition	2,1 p. 100
Lymphocytes	62,2 —

24 juillet. 4 h. 15 soir. Eschare tout à fait sèche.

Globules rouges	4405100
— blancs	14880
Leucocytes polynucléés	29,8 p. 100
— éosinophiles	3,5 —
— mononucléés	1,7 —
Formes de transition	2,6 —
Lymphocytes	62,2 —

L'animal continue à vivre. Il mange bien. L'état général est bon.

Chez les animaux injectés avec du sérum antivenimeux et mordus aussitôt après, les réactions leucocytaires se font donc dans le même sens que chez les animaux non vaccinés; mais elles semblent être plus intenses, du moins dans les cas où l'animal survit. Ainsi, un cobaye est mordu par une vipère aspis aussitôt après l'injection sous-cutanée de deux centimètres cubes de sérum antivenimeux. Le nombre des globules blancs, qui était de 8 680 avant l'injection et la morsure, atteint 24 180 au bout de quatre heures, et 37 200 au bout de vingt-trois heures. C'est le chiffre de beaucoup le plus élevé que nous ayons obtenu dans toutes nos expériences. C'est qu'il y a là deux actions qui doivent probablement s'additionner: l'action du venin d'un côté, l'action du sérum de l'autre, qui, comme nous le verrons, peut, à elle seule, déterminer de l'hyperleucocytose. Au bout de deux jours le nombre des globules blancs a déjà diminué. Il est de 23 560. Le troisième jour il n'atteint plus que 14 880.

L'hyperleucocytose est due uniquement à l'exagération du nombre des leucocytes polynucléés. Le cobaye précédent, qui avait 39,4 p. 100 leucocytes polynucléés avant l'injection et la morsure, en a 69,3 p. 100 au bout de quatre heures et 67,2 p. 100 au bout de vingt-trois heures. Leur nombre diminue brusquement dès le lendemain, c'est-à-dire au bout de deux jours après la morsure.

Dans les cas où la mort survient malgré l'injection de sérum antivenimeux, la réaction leucocytaire se produit aussi et dans le même sens. Un cobaye est mordu dans trois

droits par une vipère aspis après avoir reçu une injection de deux centimètres cubes de sérum antivenimeux. De 6 820 avant l'expérience, le nombre des globules blancs s'élève à 14 260 une heure quarante minutes après les morsures. Quant à la proportion des polynucléés, elle est de 59,2 p. 100 avant la morsure, de 70,5 p. 100 après. Ce sont donc encore les polynucléés qui augmentent de nombre.

Le cobaye meurt quatre heures cinquante après les morsures sans qu'on ait pu faire d'autres examens du sang.

Les globules rouges sont détruits dans une notable proportion, puisque, dans le cas de mort, leur chiffre descend de 5 211 100 à 4 859 500 en une heure quarante minutes, et de 5 564 500 à 4 172 600 dans le cas de survie, en deux jours.

III. — ANIMAUX TRAITÉS PAR LE SÉRUM ANTIVENIMEUX ET MORDUS PLUSIEURS JOURS APRÈS.

Obs. XIV. — *Cobaye, 680 grammes. Injection de 2 centimètres cubes de sérum antivenimeux de M. Calmette. Huit jours après, morsure de vipère aspis.*

13 juillet 1901. Avant l'injection de sérum antivenimeux :

Globules rouges	5 792 600
— blancs	9 300
Leucocytes polynucléés	43,5 p. 100
— éosinophiles	5,1 —
— mononucléés	1,4 —
Formes de transition	2,1 —
Lymphocytes	47,7 —

11 heures matin. Injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes de sérum antivenimeux.

2 heures soir :

Globules rouges	5 759 900
— blancs	22 240
Leucocytes polynucléés	61,9 p. 100
— éosinophiles	4,5 —
— mononucléés	1,2 —
Formes de transition	1,9 —
Lymphocytes	30,3 —

14 juillet. 10 heures matin :

Globules rouges	6 640 200
— blancs	15 500

Leucocytes polynucléés.	49 » p. 100
— éosinophiles	6,6 —
— mononucléés.	1,8 —
Formes de transition.	2,8 —
Lymphocytes	36,6 —

15 juillet. 2 h. 30 soir:

Globules rouges.	5397100
— blancs.	9920
Leucocytes polynucléés.	49,7 p. 100
— éosinophiles	9,7 —
— mononucléés.	1,2 —
Formes de transition.	1,2 —
Lymphocytes	38 » —

16 juillet. 3 h. 30 soir :

Globules rouges.	6708400
— blancs.	9300

17 juillet. 2 heures soir :

Globules rouges.	5709500
— blancs.	6240
Leucocytes polynucléés.	46,2 p. 100
— éosinophiles	5,6 —
— mononucléés.	0,6 —
Formes de transition.	2,2 —
Lymphocytes.	46 » —

18 juillet. 2 heures :

Globules rouges.	5972400
— blancs.	7440

20 juillet. 8 h. 30 matin :

Globules rouges.	6503800
— blancs.	6820
Leucocytes polynucléés.	33,3 p. 100
— éosinophiles	7,7 —
— mononucléés.	1,1 —
Formes de transition.	2,1 —
Lymphocytes.	55,6 —

11 h. 15 matin. Mordu par la vipère aspis après le cobaye de l'observation XIII.

2 h. 30 soir. Le cobaye est abattu; l'œil est terne.

Globules rouges.	6789000
— blancs.	27900
Leucocytes polynucléés.	61,7 p. 100
— éosinophiles	6,5 —
— mononucléés.	1,4 —

Formes de transition	2,1 p. 100.
Lymphocytes	27,8 —

4 heures soir. Plaque infiltrée noirâtre, de la grandeur d'une pièce de 1 franc sur le flanc droit de l'animal.

Globules rouges	5 691 600
— blancs	29 140
Leucocytes polynucléés	67,2 p. 100
— éosinophiles	4 » —
— mononucléés	1,6 —
Formes de transition	2,4 —
Lymphocytes	24,5 —

21 juillet. 10 heures matin. La plaque ecchymotique et infiltrée signalée la veille est recouverte d'une croûte noire. L'œdème s'est étendu à l'abdomen et aux parties génitales.

Globules rouges	3 521 600
— blancs	19 220
Leucocytes polynucléés	64,1 p. 100
— éosinophiles	2 » —
— mononucléés	1,3 —
Formes de transition	2 » —
Lymphocytes	30,3 —

22 juillet. 2 heures soir. Même état général et local que la veille.

Globules rouges	4 978 600
— blancs	11 160
Leucocytes polynucléés	58 » p. 100
— éosinophiles	1,4 —
— mononucléés	2,2 —
Formes de transition	2,8 —
Lymphocytes	35,2 —

24 juillet. 11 heures matin. L'œdème de l'abdomen et des parties génitales a disparu. La croûte n'est pas encore détachée. L'état général est bon.

Globules rouges	4 755 400
— blancs	7 440
Leucocytes polynucléés	36,9 p. 100
— éosinophiles	12,6 —
— mononucléés	1,6 —
Formes de transition	2,5 —
Lymphocytes	47 » —

L'animal survit.

Ainsi donc, un cobaye reçoit une injection de deux centimètres cubes de sérum antivenimeux de M. Calmette. Au bout de sept jours, son sang contient 6 503 800 globules

rouges et 6820 globules blancs, dont 33,3 p. 100 leucocytes polynucléés. Il est mordu par une vipère aspis. La numération donne 27900 globules blancs, dont 61,7 p. 100 polynucléés au bout de trois heures quinze; 29140 globules blancs, dont 67,1 p. 100 polynucléés au bout de cinq heures quarante-cinq; 19220 globules blancs, dont 64,1 p. 100 polynucléés au bout de vingt-quatre heures. Le retour à l'état normal se fait ensuite très rapidement.

La réaction leucocytaire se fait donc comme dans les cas qui précèdent. Le nombre des globules blancs augmente rapidement et d'une façon intense. Le chiffre maximum est cependant resté bien inférieur à celui présenté par le cobaye qui a survécu dans la série d'expériences précédentes, peut-être à cause de l'action simultanée du sérum et du venin que nous avons déjà signalée chez ce dernier.

L'hyperleucocytose est encore due à l'exagération de la proportion des leucocytes polynucléés.

Les hématies sont détruites, puisque de 6503800 leur chiffre est tombé à 3521600 en vingt-quatre heures. Dès le lendemain leur nombre s'élève très sensiblement.

En résumé, les réactions leucocytaires et les altérations des globules rouges se font dans le même sens que chez les animaux normaux, mais elles semblent être beaucoup plus éphémères et se réparer beaucoup plus vite.

IV. — ANIMAUX SIMPLEMENT INJECTÉS AVEC DU SÉRUM ANTIVENIMEUX.

OBS. XV. — *Cobaye, 675 grammes, reçoit en injection sous-cutanée 1 centimètre cube de sérum antivenimeux.*

12 juillet 1901. Avant l'injection de sérum :

Globules rouges	5655000	
— blancs	8060	
Leucocytes polynucléés	43,5	p. 100
— éosinophiles	10,7	—
— mononucléés	2.1	—
Formes de transition	3,5	—
Lymphocytes	40 »	—

11 h. 10 matin. Injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de sérum antivenimeux.

3 heures soir:

Globules rouges.	4501200
— blancs.	19220
Leucocytes polynucléés.	61,8 p. 100
— éosinophiles	8,4 —
— mononucléés.	1,5 —
Formes de transition.	3,1 —
Lymphocytes.	24,9 —
13 juillet. 11 h. 15 matin :	
Globules rouges.	5260700
— blancs.	16740
Leucocytes polynucléés.	60,6 p. 100
— éosinophiles.	2,6 —
— mononucléés.	1,6 —
Formes de transition.	3,2 —
Lymphocytes.	31,7 —
4 h. 15 soir :	
Globules rouges.	5704000
— blancs.	16120
Leucocytes polynucléés.	53,5 p. 100
— éosinophiles.	3,1 —
— mononucléés.	1,9 —
Formes de transition.	3,4 —
Lymphocytes.	37,9 —
14 juillet. 9 h. 15 matin :	
Globules rouges.	4817400
— blancs.	14880
Leucocytes polynucléés.	43,9 p. 100
— éosinophiles.	6 » —
— mononucléés.	1,7 —
Formes de transition.	5,3 —
Lymphocytes.	44,9 —
15 juillet. 1 h. 30 soir :	
Globules rouges.	5713300
— blancs.	13640
Leucocytes polynucléés.	37 » p. 100
— éosinophiles.	4,2 —
— mononucléés.	2 » —
Formes de transition.	3,4 —
Lymphocytes.	53,1 —
16 juillet. 2 h. 30 soir :	
Globules rouges.	5558300
— blancs.	8680
17 juillet. 1 h. 30 soir :	
Globules rouges.	5018900
— blancs.	11780

Leucocytes polynucléés.	42 »	p. 100
— éosinophiles	4,6	—
— mononucléés.	2,3	—
Formes de transition.	4,3	—
Lymphocytes.	46,6	—

18 juillet. 2 heures soir :

Globules rouges.	5846600	
— blancs.	7440	
Leucocytes polynucléés.	49,1	p. 100
— éosinophiles.	5,8	—
— mononucléés.	0,8	—
Formes de transition..	2,8	—
Lymphocytes.	41,3	—

19 juillet. 2 heures soir :

Globules rouges.	5886900	
— blancs.	8680	
Leucocytes polynucléés..	46,4	p. 100
— éosinophiles	5,8	—
— mononucléés.	1,2	—
Formes de transition.	2,4	—
Lymphocytes	44 »	—

De cette expérience et de la première partie de celle qui précède (Observ. XIV) il ressort donc que la simple injection de sérum antivenimeux détermine aussi des altérations qualitatives et quantitatives des globules blancs du sang. Les altérations quantitatives consistent dans une hyperleucocytose rapide et intense, puisque dans un cas le chiffre des globules blancs a passé de 9300, avant l'expérience, à 22240 trois heures après, à 15500 au bout de vingt-quatre heures ; et dans l'autre cas de 8060, avant l'injection, à 19220 quatre heures après, à 16740 au bout de vingt-quatre heures. Les altérations qualitatives consistent dans l'exagération du nombre des polynucléés et dans la diminution du nombre des lymphocytes. Les deux ordres de lésions sont de peu de durée, puisqu'elles étaient réparées au bout de quarante-huit heures dans les deux cas.

Les globules rouges ne sont pas sensiblement lésés par les injections de sérum antivenimeux. Dans aucune des deux observations il n'y a eu de modifications notables dans le nombre des hématies.

V

DÉTERMINATION DES DIVERS ÉQUIVALENTS DE LA COCAÏNE INJECTÉE DIRECTEMENT SUR LE BULBE DU CHIEN

TECHNIQUE DE LA PONCTION SOUS-CÉRÉBELLEUSE

PAR

M. F. CATHELIN

Interne des hôpitaux de Paris.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR RICHET, A LA FACULTÉ DE MÉDECINE)

Pour opposer la bénignité absolue de la *méthode épidurale*[1] que j'ai imaginée, il y a près d'un an, dans le laboratoire de M. le professeur Ch. Richet, à la gravité relative de la méthode sous-arachnoïdienne de Corning-Bier, nous avons été conduit à rechercher, chez l'animal, la raison de cette gravité même, et, partant de cette hypothèse que dans les cas de mort à la suite d'injection sousdurale de cocaïne, la suspension des mouvements respiratoires et cardiaques résultait d'une inhibition de la moelle allongée par l'alcaloïde, nous avons recherché les différents équivalents inefficace, anesthésique, paralytique, convulsif et toxique ou mortel de la cocaïne injectée directement sur le bulbe du chien, nous disons directement parce que nous

1. F. CATHELIN. Une nouvelle voie d'injection rachidienne. Méthode des injections épidurales par le procédé du canal sacré. Applications à l'homme. *Soc. Biolog.*, 27 avril 1901. *Bull.* p. 452. Voir également : *Soc. Biolog.* Séances des 4 mai, 11 mai, 8 juin, 13 juillet, 20 juillet. — *Presse médicale* 15 juin 1901, n° 48, p. 281. La ponction du canal sacré et la méthode épidurale ; — *Journal des Praticiens*, 24 août 1901, p. 529. Les injections médicamenteuses épidurales ; — *Bulletin médical*, 23 nov. 1901, p. 988. Utilisation possible de la voie du canal sacré chez l'enfant pour la ponction sous-arachnoïdienne.

avons eu recours aux ponctions rapides et non aux ponctions après incision des parties molles, afin de ne pas fausser nos résultats.

On sait que Magendie, le grand physiologiste qui comprit le premier le rôle du liquide découvert par Cotugno en 1769, en incisant les parties molles de la nuque, dans ses recherches sur le liquide céphalo-rachidien, s'était exposé aux critiques de Longet pour lequel les phénomènes de titubation observés chez le chien après cette opération résultaient non pas, comme le croyait Magendie, *de la soustraction* d'une certaine quantité de liquide, mais *de la compression du bulbe par chute de la tête, dépourvue de ses moyens de soutien.*

Jusqu'ici, on n'a étudié que les effets physiologiques de simples badigeonnages de cocaïne sur la moelle *mise à nu* (Odier, Athanase Sicard) ou l'injection de cocaïne intra-cérébrale (Fr. Franck, Tumas, Bianchi et Giorgeri, Richet, Comte et Rist) ou dans le nerf lui-même (Fr. Franck); personne n'a tenté l'injection directe par ponction dans le cul-de-sac sous-arachnoïdien bulbaire. Athanase Sicard lui-même, en nous donnant des résultats globaux, n'a pas étudié même par la voie sousdurale les différents équivalents de la cocaïne : sa technique d'ailleurs est sujette à de nombreuses causes d'erreur que nous étudierons plus tard.

Anatomie de l'espace interatloido-occipital chez le chien. — Avant de chercher à ponctionner directement le cul-de-sac rétro-bulbaire du chien, le plus grand de tous chez cet animal, nous avons été conduit à étudier sur l'animal mort les dimensions de l'espace à ponctionner.

Nous avons choisi de préférence des chiens de poids moyen (10 à 15 kilos) et nous avons rapporté les dimensions, prises toutes au compas sur le double-décimètre.

Voici les chiffres moyens auxquels nous sommes arrivés :

La longueur verticale du cul-de-sac sous-arachnoïdien rétro-bulbaire est :

Dans la flexion forcée, de	11	millimètres.
Dans la flexion modérée, de	9	—
Dans l'extension, de	5	—

La profondeur, au niveau de l'endroit le plus large, c'est-à-dire immédiatement sous le cervelet, là où il faudra ponctionner est :

Dans la flexion forcée, de 5 millimètres.
Dans la flexion modérée, de 4mm,5.
Dans l'extension, de 4 millimètres.

Ainsi, alors que les dimensions en hauteur varient dans la proportion de 1 à 2, celles en profondeur ne varient pour ainsi dire pas; néanmoins nous conseillerons tout à l'heure la flexion forcée pour deux raisons :

1° Parce que la membrane tendue, au lieu d'être flottante, se laissera plus facilement perforer;

2° Parce que les limites de la zone abordable sont ainsi plus considérables.

Ajoutons enfin, pour éviter des erreurs de repérage, que dans l'extension la membrane obturatrice atloïdo-occipitale fait un petit cul-de-sac à sinus inférieur au niveau de l'atlas venant se loger en avant de l'arc postérieur de cet os, et aussi que la surface occipitale sous-protubérantielle, au lieu de se rapprocher de la verticalité comme chez l'homme, est très oblique en bas et en avant.

INSTRUMENTATION : *Choix de l'aiguille.* — On conçoit que pour pénétrer dans une cavité de 4 à 5 millimètres de profondeur on soit obligé d'employer une aiguille spéciale; les aiguilles ordinaires à biseau long se mettraient, en effet, à cheval sur l'espace sous-arachnoïdien et la ponction ne serait pas suivie de sortie du liquide céphalo-rachidien, signe pathognomonique *sans lequel on ne doit pas injecter la solution médicamenteuse.*

Aussi nous avons demandé à M. Collin une aiguille à biseau très court et assez forte, de 3 centimètres de longueur, de 9/10 de millimètres de diamètre et de 1mm,5 de biseau en acier; malheureusement une aiguille ainsi biseautée pénètre mal dans les tissus; elle accroche, se bouche ou déchire les tissus; c'est pour obvier à ces inconvénients que nous l'avons fait tailler tout autour à la pierre en autant de

faces qu'il est possible de façon à la transformer en *trocart à œil latéral.*

C'est à cette aiguille que nous devons de n'avoir jamais manqué aucune de nos dix ponctions sous-cérébelleuses et de n'avoir jamais piqué le bulbe, puisque le liquide s'écoule dès que la membrane obturatrice est crevée.

Nous insistons sur ce fait qu'il faut une *aiguille droite*; avec l'aiguille courbe dont se servait autrefois Martin[1] *chez les lapins*, on échoue, comme lui, dans plus de la moitié des cas.

MM. Ch. Richet et J.-Ch. Roux l'ont adopté avec un plein succès dans leurs études de traitement des méningites tuberculeuses expérimentales par la zomothérapie.

Technique de la ponction sous-cérébelleuse. — Pour y arriver on place le chien, le cou sur un des petits côtés de la table à expériences et on fixe la gueule non avec des cordes comme on le fait habituellement mais avec un mors métallique à crémaillère dont la tige supérieure arcboutée sur le nez va servir pour les manœuvres de préhension et de traction.

Cela fait, on fléchit la tête au maximum en plaçant le museau sur la table et on recherche tout d'abord la protubérance occipitale externe qu'on trouve toujours sans difficulté; on se reporte alors à *deux centimètres* en arrière: c'est là qu'il faut enfoncer *verticalement* l'aiguille en se rapprochant plutôt de la protubérance osseuse que du cou. Puis on l'enfonce lentement à travers les parties molles, sur la *ligne médiane* jusqu'à ce qu'on ait la sensation de crever la membrane obturatrice. On a alors une sensation de résistance vaincue, et l'on voit aussitôt s'écouler, sous pression, le liquide eau de roche; on ne doit jamais faire l'injection sans cet élément de contrôle. Si l'on éprouvait de la résistance, c'est qu'on buterait sur le plan sous-occipital; on inclinerait alors la pointe de l'aiguille par en bas.

Il faut savoir également que, d'une contraction musculaire,

1. Martin : Méningite tuberculeuse expérimentale (*Soc. de Biologie*, 5 mars 1898).

le chien peut déplacer l'aiguille, rarement la faire sortir; aussi faut-il toujours l'incliner par en bas en la soulevant et *avoir la seringue chargée près de soi.*

Nous considérons que cette technique constitue un progrès dans les études de cocaïnisation locale bulbaire, qu'elle est infiniment supérieure à la méthode de dénudation directe et qu'elle peut rendre des services aux physiologistes, puisqu'on réalise ici un véritable badigeonnage sans dénudation, sans opération, sans traumatisme appréciable et surtout sans anesthésie préalable d'aucune sorte.

Athanase Sicard qui, pendant plusieurs années, a expérimenté la voie sous-arachnoïdienne de Corning-Bier, reconnaît lui-même que « l'espace choisi par Magendie est incontestablement le plus pratique et le plus large »; mais il le délaisse sous prétexte que « l'obturation de la piqûre méningée est difficile, qu'elle ne peut se faire que par compression ou à l'aide du collodion et par suite n'offre aucune sécurité ». Notre technique a donc les avantages demandés sans en présenter les inconvénients.

EXPÉRIENCES

Nous donnerons ici les principales de nos expériences portant toutes sur le chien, le lapin ne pouvant servir à cause de sa sensibilité obtuse.

EXPÉRIENCE I. — Chien de 10 kilogrammes.

Injection sous-cérébelleuse de 3 milligrammes de cocaïne[1] de la solution à 1 p. 100.

On incline le chien pendant cinq minutes verticalement; pas de paralysie; pas de phase d'excitation. L'animal est affalé et présente un tremblement très prononcé : il est extrêmement déprimé, restant debout, mal équilibré sur ses pattes, tête basse. Il y a une anesthésie complète de la tête, du cou, de la partie supérieure du tronc et du segment thoracique des pattes, persistant près d'une heure. Rien de

1. Toutes ces expériences ont été faites au *mois de janvier 1901*, c'est-à-dire il y a plus d'un an, et les solutions de cocaïne employées à cette époque étaient les mêmes que celles employées par M. Lejars pour ses opérés dans son service de l'hôpital Tenon.

particulier au niveau du train postérieur, ni anesthésie, ni paralysie, ni incontinence sphinctérienne.

Exp. II. — Chien de 10 kilogrammes.

Injection sous-cérébelleuse de 1 centigramme de cocaïne de la solution à 2 p. 100.

Pas de période d'excitation; pas de paralysie au début; deux minutes après l'injection, le chien s'affale sur ses quatre pattes, et se tient mal quand il cherche à se lever, comme s'il était sur un sol instable. Pas de cécité psychique; pas d'anesthésie sensorielle. Cri plaintif inspiratoire; il secoue constamment la tête comme s'il voulait se débarrasser de quelque chose qui le gênerait. Respiration : 26. Défécation au bout de quatre minutes. Pas de vomissement. Pas d'anesthésie du train postérieur; mais anesthésie de la tête, du cou, des oreilles, des parties supérieures du thorax et des premiers segments des membres antérieurs.

Au bout de vingt minutes la sensibilité reparaît très légèrement au niveau des oreilles. L'animal tremble pendant longtemps de tout son corps. Il refuse de marcher, se tient en tremblant sur ses quatre pattes et ne demande qu'à s'affaler. La sensibilité des pattes antérieures reparaît au bout de trente minutes.

Exp. III. — Chien de 12 kilogrammes.

Injection sous-cérébelleuse de 2 centigrammes de cocaïne de la solution à 2 p. 100.

Paralysie presque immédiate des membres supérieurs et inférieurs, sans secousses convulsives. Au bout de cinq minutes, anesthésie des oreilles, de la tête, du cou, d'une partie du thorax et de la portion supérieure des pattes antérieures. Pas d'anesthésie du train postérieur. Délire ambulatoire. L'animal court dans tous les sens, se cognant aux barreaux des chaises. Il chancelle et tombe sur le flanc, ne pouvant plus se tenir et ne peut se remettre sur ses pattes qu'au bout de vingt minutes. A ce moment l'animal s'affale; il est abattu, déprimé, exécute des mouvements latéraux de tête à droite et à gauche.

Ni nausées, ni vomissements, mais défécation deux minutes après l'injection.

Exp. IV. — Chien de 11 kilogrammes.

Injection sous-cérébelleuse de 4 centigrammes de cocaïne de la solution à 2 p. 100.

Aussitôt après l'injection, nous plaçons l'animal tête en bas à 45°, puis tout à fait vertical pendant cinq minutes.

Troubles paralytiques semblant plus marqués pour les pattes postérieures, mais sans secousses convulsives, délire ambulatoire. Pas de cécité psychique. Anesthésie complète de la tête, du cou, du thorax et des membres supérieurs, jamais du train postérieur. L'anesthésie parfaite dure vingt minutes et les oreilles sont encore complètement anes-

thésiées au bout d'une demi-heure. L'animal est affalé, abattu, se tenant couché sur le ventre, pattes étendues. La respiration est normale, pas de nausées, pas d'incontinence sphinctérienne.

Exp. V. — Chien de 10kg,500.

Injection sous-cérébelleuse de 6 centigrammes de cocaïne de la solution à 2 p. 100.

Trente secondes après l'injection, l'animal urine sous lui. Pas de défécation. Les convulsions commencent une minute à peine après l'injection; la tête se met en rotation externe droite, puis en extension forcée, cou déployé. Les convulsions sont d'abord toniques, non cloniques et sont surtout marquées dans les pattes antérieure et postérieure gauche. La langue sort de la bouche, du même côté où la tête est tournée et il y a un peu de bave. La queue est animée de mouvements frénétiques. Les orbiculaires sont contracturés; dès qu'elle cesse, on ne note pas d'anesthésie cornéenne et le réflexe palpébral existe.

Une minute après l'injection, la respiration s'arrête et l'on doit pratiquer la respiration artificielle pendant dix minutes; le cœur bat toujours. Il y a de l'anesthésie de la tête, des oreilles et de la muqueuse buccale, du cou, du thorax et peu des pattes antérieures. Pas d'anesthésie du train postérieur. La sensibilité au contact persiste sur toutes les régions. Les réflexes, même ceux des pattes antérieures, sont augmentés; au bout de 10 minutes l'animal se refroidit : 37°,6. Au bout d'un quart d'heure, les convulsions deviennent toniques et cloniques; elles sont surtout marquées à la tête et elles sont réveillées dès qu'on veut soulever l'animal. Bave abondante. La tête a toujours une tendance à se mettre en flexion et rotation droite. Les yeux s'agitent convulsivement dans leurs orbites avec des trémulations de la paupière supérieure.

Au bout d'une demi-heure, il y a toujours des mouvements convulsifs de la tête; le chien commence à se traîner sans pouvoir se tenir sur ses pattes. Il est affalé, poussant un cri plaintif inspiratoire.

Respiration : 17. Pas de cécité psychique. Il ne commence à bien marcher qu'au bout de quarante minutes, mais il ne peut faire une longue course sans s'arrêter et s'affaler. Il semble inquiet.

Au bout de trois quarts d'heure, il reste toujours anesthésié de tout le train antérieur. Celle-ci commence à diminuer au bout d'une demi-heure pour disparaître au bout de une heure vingt.

L'animal a des mouvements brusques de tête comme pour se débarrasser de quelque chose qui le gênerait. Pas de délire ambulatoire; une heure et demie et deux heures après la ponction, il tremblait encore de tout son corps[1].

1. Au contraire, la même dose de cocaïne (6 centigrammes de la solution à 2 p. 100), injectée par voie lombaire, ne donne aucun de ces phénomènes alarmants.

Dans ce cas nous avons obtenu une paralysie *flasque immédiate* du train

Conclusions. — Paul Bert divisait les équivalents de la cocaïne en inefficace, paralytique et toxique. De nos expériences personnelles faites dans un but spécial, nous pouvons conclure que les différents équivalents de la cocaïne, injectée directement dans le cul-de-sac rétro-bulbaire[1] du chien, sont en moyenne :

Équivalent inefficace.	de $0^{mg},1$	—	par kilogr. d'animal.
Équivalent anesthésique du train antérieur seulement et sans paralysie.	de $0^{mg},2$ à $0^{mg},5$		—
Équivalent paralytique avec anesthésie.	de 1^{mg}. à 4^{mg}.		—
Équivalent toxique mais non mortel.	de 4^{mg}. à 7^{mg}.		—
Équivalent mortel même en pratiquant la respiration artificielle.	de 8^{mg}.	—	—

postérieur avec anesthésie complète. Le chien marchait sur ses pattes de devant en traînant péniblement son train postérieur qui ballottait et était comme disloqué. Au bout de dix minutes, l'anesthésie remontait le long du dos avec, toutefois, conservation du réflexe peaucier. Jamais nous n'avons eu d'anesthésie de la tête, des oreilles, des pattes antérieures, aucun symptôme grave ni du côté du cœur ni du côté des poumons. Au bout de vingt minutes, l'animal semble plus inquiet et présente de l'hyperesthésie de l'ouïe. Au bout d'une heure, une légère sensibilité revient au bout des pattes postérieures; mais la paralysie persiste.

1. Cette voie rétro-bulbaire peut d'ailleurs être beaucoup plus tolérante qu'on ne croit, comme le prouve l'expérience suivante :

Le samedi 26 janvier 1901, nous injectons dans le but de sacrifier un animal en expérience un centimètre cube de *chloroforme pur* par ponction sous-cérébelleuse au niveau du bulbe. On obtient une *syncope cardiaque* immédiate; puis, après une vingtaine de respirations, une *syncope respiratoire* qui dure un quart de minute, après quoi respiration et circulation se rétablissent, *sans respiration artificielle*. L'anesthésie générale est complète et l'animal dort profondément. Anesthésie cornéenne, pas de réflexe palpébral. Le cœur bat, irrégulièrement : il donne 23 à la minute; la respiration donne 75 par minute et est à type abdominal.

Le reflexe palpébral ne tarde pas à revenir au fur et à mesure de l'élimination du chloroforme. Après douze minutes, l'animal se réveille, puis commence bientôt à marcher; mais il est comme un homme ivre, titube et traîne péniblement son train postérieur; il tombe, se relève et retombe sur le flanc.

La respiration est brève et fréquente; l'animal reste mal assuré sur ses pattes, mais il ne meurt pas.

Contre toute attente, il se portait encore très bien trois jours après l'injection; nous le sacrifions.

Cette expérience fait partie d'un travail en cours sur l'action des anesthésiques généraux (chloroforme, éther) injectés par voie sous-arachnoïdienne (lombaire et rétrobulbaire).

De ce tableau et de l'ensemble de nos expériences, nous pouvons donc formuler les conclusions générales suivantes :

1° L'injection de cocaïne à dose mortelle au niveau du bulbe est représentée par un équivalent très inférieur à celui de la cocaïne injectée dans le cul-de-sac lombaire, puisque la même quantité, qui dans le premier cas est toxique, ne donne aucun phénomène grave dans le second[1];

2° Les chiffres ainsi obtenus sont très inférieurs à ceux obtenus par injection sous-cutanée ou veineuse. Ils montrent que la voie sous-arachnoïdienne *rétro-bulbaire* est *trois fois* plus dangereuse et plus grave que la voie veineuse et *six fois* plus que la voie sous-cutanée;

3° A dose même toxique, l'injection directe sous-arachnoïdienne rétro-bulbaire de cocaïne donne de l'anesthésie du train antérieur seulement, sans anesthésie du train postérieur;

4° Les zones anesthésiques, de même que pour les zones inférieures après injection lombaire, ne présentent pas le type métamérique;

5° Les injections répétées chez le même animal au niveau du bulbe à deux ou trois jours d'intervalle n'amènent pas fatalement la mort : on ne constate qu'un état d'amaigrissement marqué et un tremblement de tout le corps;

6° La méthode de choix pour suspendre passagèrement, sans lésions à distance et sans troubles tardifs, l'action des noyaux bulbaires sous-jacents par la cocaïnisation locale est la ponction directe à travers l'espace interatloïdo-occipital, d'après la technique que nous avons décrite.

1. Nous n'aurions pas tant insisté sur ce fait si nous n'avions trouvé, dans le tableau des doses mortelles de cocaïne par kilogramme d'animal à la page 86 de la thèse d'Athanase Sicard, une gamme d'équivalents s'éloignant autant de la vérité.

Cet auteur donne comme dose mortelle minima 0gr,005 pour la voie sous-arachnoïdienne cérébrale et 0gr,003 pour la voie sous-arachnoïdienne lombaire!

Ces chiffres *invraisemblables* résultent de l'apport d'éléments étrangers (anesthésie chloroformique, choc opératoire, etc.) qu'Athanase Sicard a tort de ne pas faire entrer en ligne de compte et que nous éliminons en suivant notre technique.

VI

LES MODIFICATIONS DU SANG APRÈS L'EXTIRPATION DU CORPS THYROÏDE

PAR

D. MEZINCESCU

(TRAVAIL DE L'INSTITUT D'ANATOMIE ET DE CHIRURGIE DU PROFESSEUR TH. JONNESCO).

Les nouvelles recherches sur le rôle du corps thyroïde feraient conclure à une sécrétion interne antitoxique. Les lésions anatomo-pathologiques, telles que l'hépatite et la néphrite, qu'on trouve habituellement chez les animaux qui ont succombé à la thyroïdectomie, l'encéphalomyélite parenchymateuse subaiguë obtenu chez le lapin par Rogowitsch, semblent confirmer une pareille hypothèse.

On a cherché à démontrer l'existence de l'auto-intoxication thyroïdienne dans l'étude de la toxicité des tissus, du sang et de l'urine. Ces résultats sont cependant loin d'être décisifs. Le sang d'un chien thyroïdectomisé ne produit rien chez un chien normal. Cependant une injection de ce même sérum sur un chien dont on vient d'extirper le corps thyroïde amène un tremblement continuel suivi de tous les phénomènes strumiprives.

Gley a constaté que le sang n'était pas plus toxique que normalement, mais avait acquis la propriété de produire des contractions fibrillaires caractéristiques. Baldi[1] a constaté aussi, que « les chiens montrèrent tous plus ou moins de

1. Baldi : Si la thyroïde détruit un poison (*Archives ital. de Biologie*).

susceptibilité aux conséquences de la thyroïdectomie complète; mais ils ne présentèrent pas de faits qui fussent l'expression d'un empoisonnement occasionné par des substances toxiques introduites en pratiquant l'injection intra-péritonéale », et finit par conclure « ou bien que l'organisme ne fabrique aucune toxine destructible par la thyroïde ou, du moins, que celle-ci ne se reverse pas dans la circulation sanguine ».

Toutefois les expériences de Tigerstedt avec le sang de la veine rénale du lapin feraient penser que toutes les glandes à sécrétion interne déversent les produits de leur fonctionnement dans le sang. C'est donc dans la circulation sanguine que se trouvent les toxines destructibles par la thyroïde, et ces toxines, qui donnent toujours des accidents si graves, doivent exercer leur action nocive aussi sur les éléments cellulaires du sang, et ces éléments qui réagissent et défendent l'organisme contre toute infection et intoxication ne pourraient pas rester indifférentes contre la toxine thyroïdienne.

L'examen du sang après la thyroïdectomie pourrait nous déceler si le sang porte ou non une toxine destructible par le corps thyroïde.

En partant de ces considérations, j'ai examiné le sang après les extirpations expérimentales du corps thyroïde et dans deux cas de thyroïdectomie partielle pour goitre, pratiquée par M. le professeur Th. Jonnesco, dans son service de l'hôpital Coltea. Ces examens m'ont montré combien ces modifications sont importantes dans les thyroïdectomies totales et que, même dans les thyroïdectomies partielles jusqu'à la complète suppléance de l'organe, le sang subit quelques modifications, en réagissant contre l'invasion de la toxine thyroïdienne.

Les thyroïdectomies expérimentales ont été pratiquées sur des chiens et toutes les fois que la plaie ne s'est pas réunie par première intention, l'expérience était délaissée pour que la suppuration locale n'influençât pas le nombre de globules blancs du sang.

La numération des globules a été faite avec l'appareil de

Thoma-Zeiss. J'examinais toujours deux gouttes du liquide hématique, en comptant d'habitude 64, 128 et 160 petits carrés pour les rouges et 256 pour les blancs.

Expérience I. — Petit chien âgé de 3-4 mois.

On examine le sang avant la thyroïdectomie et on trouve :

Globules rouges	4 100 000
Globules blancs	9 100

10,5 p. 100 lymphocytes, 18 p. 100 grands mononucléaires, 70 p. 100 polynucléaires.

Le 17 octobre, on pratique la thyroïdectomie complète.

19 octobre. — L'animal ne mange plus, devient somnolent, et vers le soir il est pris de contractions fibrillaires.

L'examen du sang pratiqué avant l'apparition des phénomènes strumiprives montre :

Globules rouges	2 537 000
Globules blancs	17 500

16 p. 100 grands mononucléaires, 3,5 p. 100 lymphocytes, 80 p. 100 polynucléaires.

Le jour suivant, on trouve 2 310 000 globules rouges. La plaie cependant suppure superficiellement.

On sacrifie l'animal le 5e jour après l'opération. Les coupes du foie, traitées par le ferricyanure et l'acide chlorhydrique, ne décèlent aucune trace de pigment ocre.

Exp. II. — Chienne âgée.

Avant la thyroïdectomie on trouve :

Globules rouges.	6 012 500
Globules blancs	8 750

Grands mononucléaires, 17,5 p. 100; lymphocytes, 9,4 100; polynucléaires, 72 p. 100.

Le 11 octobre, on pratique la thyroïdectomie totale; chaque lobe portait au pôle oral une parathyroïdienne sphérique, d'un rouge plus foncé.

13 octobre :

Globules rouges	3 362 500
Globules blancs	10 000

Grands mononucléaires, 21,8 p. 100; lymphocytes, 10,9 p. 100; polynucléaires, 67 p. 100.

Un nouvel examen, pratiqué le même jour, donne :

Globules rouges	3 275 000
Globules blancs	9 100

Grands mononucléaires, 19 p. 100; lymphocytes, 10,9 p. 100; polynucléaires, 70 p. 100. L'animal n'a aucun phénomène strumiprive, mange et court à travers le laboratoire. La plaie réunie par première intention.

16 octobre. — L'animal est toujours bien portant.

Globules rouges 3 835 000
Globules blancs 10 000

Grands mononucléaires, 7 p. 100; lymphocytes, 6,5 p. 100; polynucléaires, 86 p. 100.

19 octobre :

Globules rouges 4 362 500
Globules blancs 7 250

Grands mononucléaires, 14,3 p. 100; lymphocytes, 12,2 p. 100; polynucléaires, 72 p. 100.

20 octobre :

Globules rouges 3 650 000
Globules blancs 3 637 000

Depuis, le chien s'est porté parfaitement bien et n'a présenté aucun phénomène strumiprive.

Exp. III. — Petit chien âgé de 4 mois. Avant la thyroïdectomie on trouve :

Globules rouges 4 890 000
Globules blancs 10 825

Grands mononucléaires, 22,1 p. 100; lymphocytes, 9,2 p. 100; polynucléaires, 68 p. 100.

Le 12 octobre, on pratique la thyroïdectomie complète.

13 octobre. — L'animal, bien portant, mange beaucoup.

Globules rouges 3 462 500
Globules blancs 34 650

Grands mononucléaires, 12,2 p. 100; lymphocytes, 3,7 p. 100; polynucléaires, 84 p. 100.

15 octobre. — La plaie commence à suppurer superficiellement.

Globules rouges 4 002 500
Globules blancs 20 625

Grands mononucléaires, 10,5 p. 100; lymphocytes, 4,5 p. 100; polynucléaires, 85 p. 100.

17 octobre. — L'animal est pris d'un accès de tétanie, avec paralysie du train postérieur.

Globules rouges 3 752 009
Globules blancs 30 590

Grands mononucléaires, 9 p. 100; lymphocytes, 5 p. 100; polynucléaires, 86 p. 100.

On sacrifie l'animal, craignant de le perdre pendant la nuit.

Exp. IV. — Chien adulte, de grande taille, pesant 15 000 grammes. L'examen du sang, avant l'opération, montre :

Globules rouges 7 700 000
Globules blancs 12 500

Grands mononucléaires, 25,5 p. 100; lymphocytes, 10 p. 100; polynucléaires, 69 p. 100.

Le 29 octobre, on pratique la thyroïdectomie totale.

30 octobre :

Globules rouges	5 706 250
Globules blancs	25 315

Grands mononucléaires, 14,3 p. 100; lymphocytes, 10,9 p. 100; polynucléaires, 74 p. 100.

Depuis le *3 novembre*, l'animal ne mange plus, ne reste plus debout, devient somnolent et a parfois des contractions fibrillaires. La plaie est parfaitement réunie.

6 novembre : Le chien pèse 12 500 grammes. L'examen du sang montre :

Globules rouges	4 100 000
Globules blancs.	30 625

Grands mononucléaires, 7 p. 100; lymphocytes, 5,5 p. 100; polynucléaires, 87 p. 100.

7 novembre :

Globules rouges.	3 568 000
Globules blancs.	31 875

9 novembre. Le chien pèse 11 750 grammes. N'a rien mangé depuis le 3 novembre, boit cependant des grandes quantités d'eau.

Globules rouges.	2 977 650
Globules blancs.	30 286

Le 15 novembre, le chien pèse 10 200 grammes. Il a une abondante sécrétion nasale et une stomatite très fétide.

Hémoglobine (Gowers). . .	40
Globules rouges.	2 775 000
Globules blancs	48 750

Grands mononucléaires, 3,5 p. 100; lymphocytes, 2 p. 100; polynucléaires, 83 p. 100.

Le soir, on fait un nouvel examen qui donne :

Globules rouges.	2 575 000
Globules blancs	49 375

Le 18 novembre, l'animal a succombé pendant la nuit. A l'autopsie, on trouve les vaisseaux et le cœur gorgés de sang. Le foie 460 grammes, et la rate 18 grammes, avec des altérations macroscopiques insignifiantes. Le pancréas, pesant 30 grammes, d'une couleur noirâtre, injecté de sang.

On pratique la recherche des pigments ferriques par la coction du foie avec la lessive de soude étendue[1]. Même dans un tube à essai, on obtient une quantité considérable de pigment. Une partie de ce pigment prend la teinte bleue avec le ferrocyanure en solution acide, il

1. Auscher et L. Lapicque, Hydrate ferrique dans l'organisme.

en reste cependant une grande quantité qui ne réagit pas. Il s'agit probablement du pigment nommé par Auscher et L. Lapicque rubigine.

Dans les thyroïdectomies partielles pour goitre, le sang subit encore quelques modifications jusqu'à la complète suppléance de l'organe.

Dans les deux observations qui suivent, on a pratiqué la thyroïdectomie partielle en laissant en place deux portions du pôle supérieur de la glande. L'opération n'a été suivie d'aucun phénomène strumiprive.

Observation I. — Anicuta S..., 13 ans. Avant l'opération, on trouve :

Globules rouges.	4 125 000
Globules blancs	8 750

Mononucléaires, 35 p. 100; polynucléaires, 65 p. 100.

Le 25 septembre, on pratique l'ablation partielle du goitre.

Deux heures et demie après l'opération :

Globules rouges.	3 650 000
Globules blancs	18 750

Mononucléaires, 12 p. 100; polynucléaires, 88 p. 100.

26 septembre :

Globules rouges.	3 800 000
Globules blancs	11 250

Grands mononucléaires, 22 p. 100; lymphocytes, 11 p. 100; polynucléaires 67 p. 100.

28 septembre :

Globules rouges.	4 037 500
Globules blancs	7 500

Grands mononucléaires, 32 p. 100; lymphocytes, 14 p. 100; polynucléaires, 54 p. 100.

30 septembre :

Globules rouges.	3 900 000
Globules blancs	11 250

Lymphocytes, 31,9 p. 100; mononucléaires, 22,2 p. 100; polynucléaires, 45 p. 100.

Un deuxième examen fait le soir de la même journée montre :

Globules blancs.	10 300

Lymphocytes, 48 p. 100; grands mononucléaires, 12 p. 100; polynucléaires, 40 p. 100.

1er octobre :

Globules rouges.	4 010 000
Globules blancs	14 531

Lymphocytes, 34,5 p. 100; grands mononucléaires, 20 p. 100; polynucléaires, 46 p. 100.

2 octobre :

Globules rouges. 3 900 000
Globules blancs. 12 820

Lymphocytes, 35,3 p. 100; grands mononucléaires, 23 p. 100; polynucléaires, 40 p. 100.

3 octobre :

Globules rouges. 3 787 000
Globules blancs 11 230

Grands mononucléaires, 24,6 p. 100; lymphocytes, 23 p. 100; polynucléaires, 51 p. 100.

5 octobre :

Globules blancs. 6 250

Lymphocytes, 22 p. 100; grands mononucléaires, 22,5 p. 100; polynucléaires, 55 p. 100.

La plaie s'est réunie par première intention.

Obs. II. — Marita G..., 12 ans. Avant l'opération, on trouve le 12 octobre :

Globules rouges. 4 250 000
Globules blancs 7 810

Grands mononucléaires, 24 p. 100; lymphocytes, 13 p. 100; polynucléaires, 63 p. 100.

Le 24 octobre, on pratique la thyroïdectomie partielle. Un nouvel examen, fait une heure avant l'opération :

Globules rouges. 4 187 000
Globules blancs 7 100

27 octobre :

Globules rouges. 3 877 500
Globules blancs 7 187

Lymphocytes, 19 p. 100; grands mononucléaires, 19,1 p. 100; polynucléaires, 61 p. 100.

Un nouvel examen fait le soir montre :

Globules rouges. 3 010 000
Globules blancs 7 000

Grands mononucléaires, 10,5 p. 100; lymphocytes, 12,6 p. 100; polynucléaires, 76 p. 100.

28 octobre :

Globules rouges. 3 025 000
Globules blancs 4 575

Grands mononucléaires, 8,1 p. 100; lymphocytes, 16,3 p. 100; polynucléaires, 75 p. 100.

Le soir on trouve :

Globules rouges. 2 487 500
Globules blancs 4 825

29 octobre :

Globules rouges. 2 900 000
Globules blancs 5 881

Grands mononucléaires, 10,5 p. 100; lymphocytes, 18,2 p. 100; polynucléaires, 71 p. 100.

De tous ces examens on voit clairement que : 1° *le sang a subi après la thyroïdectomie totale une importante diminution et destruction des globules rouges, et* 2° *la leucocytose banale post-opératoire, très accentuée après les thyroïdectomies, se maintient et s'accroît jusqu'à l'apparition des phénomènes strumiprives, qui sont toujours accompagnés d'une importante leucocytose des polynucléaires.*

La destruction des globules rouges est évidente et atteint parfois des chiffres importants.

Dans la première expérience, de 4 010 000 avant l'opération, le troisième jour on trouve seulement 2 637 500. Dans la deuxième expérience, quoique l'animal fût âgé et que la thyroïdectomie n'a pas été suivie des phénomènes strumiprives habituels, les globules rouges de 6 012 500, chiffres d'avant l'opération, tombent à 3 362 000 le troisième jour. Le sixième jour, on trouve 3 835 000 ; le neuvième jour, 4 362 500 ; l'animal se rétablit complètement, sans avoir présenté aucun phénomène strumiprive.

Dans la troisième expérience, on trouve avant l'opération 4 890 000, le deuxième jour de l'opération 3 462 500, le cinquième jour 4 012 500 et le septième jour, quand l'animal était en proie aux phénomènes strumiprives, seulement 3 752 000 globules rouges.

Dans la dernière thyroïdectomie expérimentale, le chien, qui avait 7 700 000 globules rouges avant l'opération, en a le deuxième jour seulement 5 706 250. Le neuvième jour de l'opération on trouve 4 100 000; le quinzième jour, on ne trouve que 2 575 000.

La destruction des globules rouges est frappante et indubitable. C'est à la suite de cette grave anémie que l'animal maigrit st dépérit jour par jour. Le foie contient même, quinze jours après l'opération, des quantités considérables de pigment ferrugineux.

Même dans les thyroïdectomies partielles d'une allure bénigne, le chiffre moyen de 4 225 000 qu'il était avant l'opé-

ration est descendu à 3 871 000 dans la première observation et à 3 012 000 dans la seconde.

Les leucocytes réagissent avec énergie dans toutes les thyroïdectomies totales.

Dans la première expérience, le troisième jour après l'opération, nous trouvons encore 17 500 globules blancs avec 80 polynucléaires, sur 100.

Dans la deuxième expérience, la leucocytose est insignifiante, le chien n'ayant présenté aucun phénomène strumiprive, l'animal étant âgé.

Dans la troisième expérience, le deuxième jour après l'opération, nous trouvons déjà 34 650 globules blancs avec 84 polynucléaires sur 100. Le cinquième jour 20 625, et 30 500 le septième jour.

Dans la quatrième expérience, dès le deuxième jour, nous trouvons 25 315 globules blancs avec 74 polynucléaires sur 100. Le huitième jour, 30 625; le neuvième jour, 31 865. Le quinzième jour après l'opération, on trouve 49 375 leucocytes avec 83 p. 100 polynucléaires.

Dans la première thyroïdectomie partielle, on observe aussi l'augmentation du nombre de leucocytes dès le cinquième jour après l'opération seulement; elle concerne cependant les lymphocytes.

Ces modifications des éléments cellulaires du sang, après l'extirpation totale et même partielle du corps thyroïde, nous forcent à conclure à l'existence d'une toxine destructible par les produits thyroïdiens. Cette toxine détruit les hématies et détermine une leucocytose considérable des polynucléaires.

La recherche des modifications du sang, après l'extirpation de la thyroïde, est d'autant plus importante que dans ces derniers temps H. Munck et J. Katzenstein viennent de conclure que le corps thyroïde est un organe sans importance pour l'organisme et que sa suppression peut être pratiquée sans aucun trouble.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

L'Immunité dans les maladies infectieuses, par **Élie Metchnikoff**, professeur à l'Institut Pasteur, membre étranger de la Société royale de Londres. 1 vol. gr. in-8, avec 45 figures en couleurs dans le texte (Paris, 1901, Masson et Cie, éditeurs).

Aucun ouvrage de M. Metchnikoff ne saurait être indifférent. On se rappelle le succès de ses *Leçons sur l'inflammation*, où était exposée la théorie de la phagocytose. Or, ce premier livre n'était en quelque sorte qu'une introduction au magistral ouvrage sur l'immunité, qui paraît dix ans après le précédent.

On connaît les idées chères à M. Metchnikoff, le rôle qu'il attribue à la phagocytose dans l'immunité et les discussions mémorables qu'a soulevées cette opinion. On trouvera dans ce livre toutes les pièces du procès, exposées, non avec une entière impartialité sans doute, car l'auteur plaide sa cause avec l'éloquente conviction qui résulte de ses nombreuses et patientes recherches, mais du moins avec une exactitude et une sincérité parfaites.

Outre l'attrait particulier d'un plaidoyer *pro domo*, cet ouvrage offre encore au lecteur une utilité indiscutable. Il expose avec clarté les travaux nombreux et récents qui ont rendu le problème de l'immunité si obscur pour quiconque n'a pas suivi dans le détail toutes les recherches accomplies dans ces dernières années.

Il serait impossible d'analyser un tel livre à moins d'y consacrer de longs développements, et nous ne pouvons donner ici qu'un résumé très général de la conception de l'immunité telle qu'elle y est formulée.

C'est de la zoologie que M. Metchnikoff a tiré la doctrine de la phagocytose. Aussi fait-il appel également à la pathologie comparée, animale et végétale, pour appuyer ses vues sur l'immunité.

L'immunité résulte de l'activité des phagocytes; c'est un acte de physiologie cellulaire, comparable aux actes de digestion et de résorption. C'est ce qui fait qu'on peut rapprocher l'action des phagocytes sur les microbes de celle qu'ils exercent sur d'autres cellules.

Les phagocytes sont de deux ordres : les *microphages* et les *macrophages*. Les premiers viennent de la moelle osseuse, ce sont les polynucléaires; les seconds sont uninucléés, et dérivent de la rate, des ganglions et de la moelle osseuse. Les microphages agissent sur la plupart des microbes, et notamment ceux des infections aiguës. Les macrophages s'attaquent aux cellules animales (hématies, spermatozoïdes) et aux parasites volumineux ou aux microbes d'infections chroniques (protozoaires, bacilles de la lèpre et de la tuberculose).

Tous deux sécrètent des ferments solubles susceptibles de digérer les cellules animales ou les microbes. Ces ferments sont les *cytases* (*alexines* de Büchner, *compléments* d'Ehrlich). Mais il y a lieu de distinguer la

cytase des microphages, ou *microcytase*, de celle des macrophages ou *macrocytase*. Ces ferments sont contenus à l'intérieur des leucocytes vivants et ne transsudent en dehors de ces éléments qu'après leur mort, par exemple après la coagulation du sang. Aussi est-ce seulement lorsqu'il y a destruction des phagocytes (phagolyse) que les humeurs possèdent des propriétés bactéricides et qu'on observe la destruction extracellulaire des microbes, comme la transformation du vibrion cholérique en granules (phénomène de Pfeiffer), due à la microcytase.

Dans l'immunité acquise, les cytases sont secondées par d'autres ferments, qui sont les *fixateurs* (*sensibilisatrices* de Bordet, *corps intermédiaires* d'Ehrlich) : ceux-ci sont d'origine cellulaire ; mais, à la différence des cytases, ils se trouvent répandus dans les plasmas, les transsudats et exsudats des animaux vivants. Leur action peut être comparée à celle de l'entérokynase, ferment soluble élaboré par les plaques de Peyer et les ganglions mésentériques et qui, en se fixant sur les particules alimentaires, favorise leur digestion par la trypsine. De même les fixateurs spécifiques se fixent sur les microbes contre lesquels l'animal est immunisé : ils laissent à ces microbes leur vitalité et même leur virulence, mais ils les rendent très sensibles à l'action destructrice des cytases.

Les fixateurs ne sont pas les seuls ferments solubles qui apparaissent en grande quantité dans les humeurs de l'organisme immunisé. Très souvent on trouve à côté d'eux les agglutinines, qui sont des substances distinctes, jouant un rôle peu important dans l'immunité.

On y peut trouver aussi des antitoxines. Mais l'immunité contre les toxines doit être distinguée de celle contre les microbes. L'immunisation antitoxique s'obtient en injectant aux animaux des toxines ; quand on injecte des cultures microbiennes, le sérum de l'animal acquiert des propriétés antimicrobiennes, mais non des propriétés antitoxiques. Il renferme alors des fixateurs spécifiques et possède des propriétés préventives.

Les phagocytes peuvent absorber des toxines et réagir contre l'intoxication dans le cas d'immunisation antitoxique. L'analogie des antitoxines avec les fixateurs plaide en faveur de la même origine de ces deux *anti-corps*. Mais la démonstration n'en est pas encore faite.

C'est donc, en somme, par l'intermédiaire des phagocytes que l'organisme immunisé se débarrasse des microbes pathogènes. Mais pour que ces phagocytes soient en contact avec les microbes, il faut que ces derniers provoquent la chimiotaxie positive des leucocytes. Aussi la part de la sensibllité des leucocytes est-elle grande dans l'ensemble des phénomènes de l'immunité. C'est la sensibilité qui permet à ces cellules de réagir, de sécréter, de modifier, par l'accoutumance, leurs propriétés défensives. C. A.

Le Gérant : Pierre Auger.

14e Année. Mai 1902. N° 3.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

RÉACTION DES MÉNINGES A CERTAINS POISONS DU BACILLE TUBERCULEUX HUMAIN

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES[1]

PAR

P. ARMAND-DELILLE

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR GRANCHER A L'HOPITAL DES ENFANTS MALADES ET DE M. GILBERT BALLET A L'HOPITAL SAINT-ANTOINE)

(PLANCHE V)

Les recherches expérimentales sur la tuberculose des méninges ont été jusqu'ici peu nombreuses, et la plupart des auteurs qui ont étudié cette question se sont plus préoccupés de l'action sur les centres nerveux des poisons diffusibles du bacille tuberculeux, que de ceux qui possèdent une action locale.

En effet L. Martin, sur le cobaye, Péron puis Sicard sur le chien, ont montré qu'on pouvait expérimentalement produire une méningite tuberculeuse par inoculation intra-arachnoïdienne du bacille de Koch; mais Martin et Péron, ont cherché surtout à établir le rôle des toxines diffusibles

1. Les conclusions de ce travail ont fait l'objet de deux communications à la *Société de Biologie*, *C. R. Soc. Biol.*, 25 octobre et 27 décembre 1901.

dans la mort par méningite tuberculeuse; aussi ces auteurs ont-ils étudié, concomitamment avec Lingelsheim en Allemagne, l'action des injections intra-cérébrales de tuberculine ou de bacilles morts broyés[1].

Depuis, Borrel est revenu sur ce sujet et a montré que la tuberculine précipitée, aussi bien que les corps de bacilles morts et lavés, tuaient, par injection intra-cérébrale, le cobaye sain à des doses très minimes, le cobaye tuberculeux à des doses infinitésimales[2]; mais ces recherches n'ont qu'un rapport éloigné avec la tuberculose méningée aiguë ou chronique qu'on observe chez l'homme.

Nous pensons que pour analyser l'action si complexe du bacille de Koch sur les méninges et les centres nerveux, il est nécessaire de dissocier expérimentalement l'action des différents poisons de cet agent pathogène, car les poisons locaux ont selon nous un rôle très important, sinon principal dans l'évolution morbide; aussi rapportons-nous ici les résultats que nous a donnés l'expérimentation avec le poison caséifiant et le poison sclérosant qu'Auclair[3] a retirés du bacille tuberculeux humain et isolés[4].

I

Méthode et technique. — Pour introduire avec certitude et facilité relative les agents irritants au niveau des mé-

1. Martin L., *Soc. de biol.*, 5 mars 1898; — Péron, Recherches sur la tuberculose des méninges (*Archives générales de médecine*, 1898, t. II, p. 412); Lingelsheim, Ueber die Werthbestimmung der tuberculose Giftpräparate (*Deutsche medicinische Wochenschrift.*, 1898, n° 37); — Martin et Vandremer, Étude sur la pathogénie de la méningite tuberculeuse (*Soc. de biol.*, 19 nov. 1898); — Ath. Sicard, Les injections sous-arachnoïdiennes et le liquide céphalo-rachidien (*Thèse* de Paris, 1900).

2. Borrel, Action de la tuberculose et de certains poisons bactériens sur le cobaye sain ou tuberculeux, par inoculation sous-cutanée ou intra-cérébrale (*C. R. Soc. Biol.*, 1901).

3. J. Auclair, Étude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain (*Thèse* de Paris, 1897). — Les poisons du bacille tuberculeux humain. La dégénérescence caséeuse (*Revue de la tuberculose*, juillet 1898).

4. Nous exprimons ici à notre ami le Dr Auclair nos remerciements pour les extraits préparés par lui, qu'il a bien voulu mettre à notre disposition, et dont nous nous sommes servis dans toutes uos expériences.

ninges, il faut un animal assez gros, aussi avons-nous choisi le chien qui, d'autre part, se prête facilement à l'étude des symptômes provoqués par les modifications anatomiques; de plus, comme il est nécessaire de localiser l'agent nocif avec le maximum de certitude, soit dans la pie-mère, soit à l'entour du sac dure-mérien, et cela, sans provoquer autant que possible d'irritation traumatique de ces enveloppes, nous avons expérimenté sur les méninges spinales, parce que la ponction lombaire permet de les atteindre sans produire d'autre lésion que celle du passage de l'aiguille creuse, et qu'en outre, la largeur des espaces sous-arachnoïdiens de la moelle permet d'arriver facilement dans l'épaisseur même de la pie-mère.

Grâce à l'attitude en hyperflexion lombaire dans laquelle nous plaçons l'animal[1], nous avons pu éviter la méthode sanglante employée par Sicard dans ses recherches; il suffit en effet, pour donner cette attitude à l'animal, de lui attacher ensemble sur le dos l'extrémité des pattes postérieures.

Pour faire l'opération, l'animal doit être chloroformisé, après injection préalable de $0^{gr},04$ à $0^{gr},08$ de morphine suivant son poids, car la ponction faite sans hypnose, étant toujours très douloureuse provoque des mouvements qui peuvent déplacer l'aiguille et même amener sa torsion ou sa rupture.

Par conséquent, l'animal est couché sur le ventre dans la gouttière de Claude Bernard, et placé en hyperflexion; la région lombo-sacrée étant rasée, lavée et aseptisée, on ponctionne à l'aide de l'aiguille de Tuffier, sur la ligne médiane, entre la 7e vertèbre lombaire et la 1re sacrée dont il est facile de sentir les apophyses épineuses; l'aiguille doit être enfoncée horizontalement, lorsque le chien est sur la gouttière, c'est-à-dire dans une direction très obliquement ascendante par rapport au canal rachidien. Suivant la taille de l'animal, elle pénètre plus ou moins profondément (4 à

1. Nous devons l'idée de ce dispositif à notre ami M. R. Vion qui a bien voulu nous prêter son concours dans nombre d'expériences, ce dont nous sommes heureux de le remercier ici.

6 centimètres); après la résistance du ligament jaune, on est averti de la pénétration dans l'espace sous-arachnoïdien, par l'issue d'une goutte de liquide céphalo-rachidien. On laisse s'écouler de ce liquide un nombre de gouttes à peu près équivalent à la quantité du liquide qu'on veut injecter, puis on adapte la seringue, et on pousse lentement l'injection, à la vitesse de 1 centimètre cube par minute; l'injection une fois poussée, l'aiguille est retirée rapidement, l'animal est détaché et on le laisse se réveiller. Il doit être à ce moment tout à fait normal si l'opération a été bien menée.

Pour l'inoculation épidurale, l'opération est faite de la même façon; mais après pénétration dans l'espace sous-arachnoïdien, on retire l'aiguille d'environ 4 millimètres, de façon que le liquide ne s'écoule pas, et on pousse l'injection.

Dans la préparation de la substance à injecter, nous avons suivi la technique indiquée par Auclair, en la modifiant en ceci que nous remplaçons la solution de soude par le carbonate de soude, et que nous émulsionnons dans de l'eau salée physiologique au lieu d'eau distillée.

Nous procédons de la façon suivante :

Après avoir laissé se dessécher, par évaporation du dissolvant, dans un récipient à large ouverture ou dans un verre de montre tenu à l'abri des poussières, la matière cireuse qui constitue ces poisons, nous en pesons, en procédant aseptiquement, le poids voulu pour l'expérience.

Les poids nécessaires pour provoquer des lésions suffisantes pour qu'elles se traduisent par des signes pathologiques, sont, pour un chien de taille moyenne, de $0^{gr},03$ à $0^{gr},05$ pour l'éthéro-bacilline, de $0^{gr},05$ à $0^{gr},10$ pour la chloroformo-bacilline qui est proportionnellement moins active.

La pesée faite, la matière à injecter est broyée aseptiquement, à l'aide d'une baguette de verre, dans un verre de montre, après addition de II à III gouttes de solution saturée de carbonate de soude stérile, l'addition d'une solution alcaline étant nécessaire pour le broyage et l'émulsion; puis on ajoute 1 ou 2 centimètres cubes d'eau salée physiolo-

gique à 7,5 p. 1000 également stérilisée, et on agite avec la baguette de verre pour rendre l'émulsion bien homogène.

Le broyage et l'émulsion doivent être faits de telle sorte qu'il ne reste pas de grumeaux trop gros qui pourraient boucher l'orifice de la seringue ou la lumière de l'aiguille.

II

Évolution symptomatique. — Après l'opération aussi bien que dans les jours qui suivent, on ne remarque aucun trouble fonctionnel, mais vers le 15e jour, lorsque les néoformations sont organisées, apparaissent progressivement les signes de paraplégie qui traduisent la souffrance de la moelle :

En même temps que se montre une amyotrophie rapide de tout le train de derrière, les membres postérieurs s'affaiblissent et rendent la démarche lente et pénible, puis bientôt ils ne peuvent plus supporter le poids du corps et l'animal se traîne sur le siège au moyen de ses pattes antérieures, les membres postérieurs se plaçant soit en flexion, soit en extension, et ne tardent pas à présenter un degré de contracture très net, s'accompagnant d'exagération des réflexes.

De plus, l'animal paraît souffrir, car il est hargneux et reste dans un coin de sa niche; il n'y a cependant pas de troubles intenses de la sensibilité objective, les pattes postérieures perçoivent la piqûre et la brûlure, que l'animal accuse par une plainte, mais il y a de la paralysie des sphincters, se traduisant par de la distension vésicale avec miction par regorgement et incontinence d'urine; ces phénomènes peuvent être suivis de mort vers la 4e ou 5e semaine.

L'introduction épidurale d'éthéro-bacilline est suivie d'effets analogues, mais toujours atténués : l'animal devient paraplégique vers la 4e semaine, mais l'impotence n'est que transitoire, et l'on voit, vers la 8e ou 10e semaine, les fonctions motrices se rétablir tout en restant affaiblies.

S'il n'y a eu que parésie des membres postérieurs, les

troubles sphinctériens sont également moins marqués, la paralysie vésicale peut manquer, mais on peut observer, comme dans le cas du chien de l'expér. XVII, du priapisme.

Nous n'avons pas expérimenté la chloroformo-bacilline en injection épidurale, les lésions étant histologiquement les mêmes sur les deux faces de la dure-mère pour l'éthéro-bacilline ; il est probable que les symptômes seraient très analogues à ceux que nous venons de décrire.

III

Examen anatomique des méninges à l'ouverture du canal rachidien. — Que l'animal meure spontanément ou qu'il soit sacrifié entre la 4e et la 6e semaine qui suivent l'injection, les lésions constatées sont les suivantes :

Dans les cas d'injection intra-arachnoïdienne, la gaine dure-mérienne est intacte, la face externe de cette méninge est libre de toute adhérence et on peut l'enlever facilement dans toute sa longueur, après section des racines rachidiennes.

Mais si on cherche à inciser la gaine durale pour détacher la moelle, on constate que la cavité arachnoïdienne a totalement disparu, et que la face interne de cette méninge est soudée à un tissu d'aspect lardacé, grisâtre, jaunâtre en certains points.

Ce tissu forme autour de la moelle une gaine épaisse, prédominante du côté ventral.

Par des coupes transversales, il est facile, même à l'œil nu, de se rendre compte des lésions produites.

La pie-mère est considérablement épaissie, les espaces sous-arachnoïdiens sont occupés par le tissu pathologique, il n'y a plus trace de liquide céphalo-rachidien, l'épaisseur de la gaine varie de 1 1/2 à 2 1/2 millimètres. La fig. A montre sur une coupe transversale la disposition de cette gaine par rapport à la moelle.

Le tissu médullaire est comprimé et étranglé par cette gaine, aussi, sur les surfaces de section, fait-il hernie au

dehors de la gaine méningée, comme s'il était exprimé par sa pression circulaire.

Ces lésions remontent jusqu'à la région cervicale, mais l'épaisseur du tissu enflammé va en s'amincissant à mesure qu'on se rapproche du bulbe, de sorte qu'à la partie supérieure de la région cervicale, les méninges paraissent normales à l'œil nu.

Telles sont les lésions produites par l'extrait éthéré, celles que provoque l'extrait chloroformé sont très analogues, avec cependant quelques différences, appréciables même à l'œil nu :

Il existe une même disparition de la cavité arachnoïdienne, un même épaississement de la pie-mère avec disparition, des espaces sous-arachnoïdiens, du liquide céphalo-rachidien qui y est normalement contenu, mais la gaine de tissu pathologique est dans son ensemble moins épaisse (fig. B); elle est constituée par un tissu grisâtre moins opaque, plus translucide et en même temps plus ferme, plus résistant, dont l'aspect et la structure sont assez analogues à ceux du tissu cicatriciel jeune.

Ce tissu forme une gaine encore plus rétractile que dans le cas précédent et qui paraît comprimer la moelle d'une façon plus intense. La disposition de ce tissu, par rapport à la longueur du névraxe spinal, est analogue à celle de l'expérience précédente, il remonte à la région dorsale en diminuant d'épaisseur, pour s'effacer à la région cervicale; son étendue est d'ailleurs uniquement en rapport avec la dissémination des parcelles de l'agent irritant de l'émulsion injectée.

Dans le cas d'injection épidurale, dont nous n'avons étudié les lésions que pour l'éthéro-bacilline, on trouve, à partir de la 3e semaine, une gaine de tissu lardacé ou caséeux en certains points, entourant la gaine durale à laquelle il adhère, tandis qu'il s'étend d'autre part jusqu'au périoste des vertèbres et aux ligaments intervertébraux, cette formation de tissu pathologique étant toujours accompagnée d'une abondante néoformation graisseuse, parcourue par des ramifications vasculaires.

IV

Étude histologique des méninges altérées. — Cette étude a été pratiquée sur des segments de moelle fixés à l'alcool à 96° inclus à la paraffine à 48 de Dumaige ou au collodion, débités en coupes minces et colorées à l'hématoxyline-éosine, ainsi qu'aux bleu de méthylène et bleu de toluidine.

a) Sur des coupes de moelle enlevée 4 semaines après l'injection d'éthéro-bacilline, l'examen à l'aide d'un faible grossissement (pl. V, fig. I. A) permet de constater les altérations suivantes :

Le tissu pathologique est constitué par une infiltration embryonnaire diffuse, dans laquelle on peut cependant distinguer des formations nodulaires, dont on apprécie la disposition d'une façon plus ou moins distincte, suivant que la coupe les a traversés par leur centre ou au contraire dans le voisinage de leur surface. Ils paraissent plus clairs à leur partie centrale, dont le tissu prend très mal la matière colorante et d'une façon diffuse, à part quelques granulations fortement teintées tout à fait au centre ; la périphérie est au contraire formée de noyaux cellulaires très fortement colorés ; on rencontre ces mêmes éléments très colorés au-dessous de la pie-mère et contre la surface de la moelle, ainsi qu'au pourtour des racines nerveuses, ils se disposent dans ces différentes régions en couches stratifiées qui paraissent former un véritable rempart aux organes qu'ils entourent.

Examinés à un plus fort grossissement (pl. V, fig. 2 A) ces nodules présentent trois zones bien nettes : 1° une partie centrale, dans laquelle on voit des débris très fortement colorés par l'hématéine, qui paraissent représenter des noyaux de leucocytes polynucléaires, dont quelques-uns conservent même presque complètement leur aspect ; 2° une zone moyenne constituée par une substance amorphe, colorée en rose par l'éosine, mais prenant mal cette matière colorante, on y distingue ou on y devine des noyaux arrondis ou ova-

laires, plus ou moins dégénérés, à contours flous, à peine colorés en violet pâle par l'hématéine alunée; à la périphérie de cette zone, les noyaux paraissent moins altérés et fixent mieux la matière colorante; 3° une zone externe, formée de noyaux ovalaires à contour net et bien coloré et de noyaux arrondis, plus petits, très fortement colorés en violet noir, ayant tout à fait les caractères objectifs des lymphocytes.

Il faut ajouter que, dans certains nodules, on trouve une partie centrale où toute forme cellulaire a totalement disparu, et qui se trouve constituée d'une substance amorphe, fixant très mal la matière colorante et prenant une teinte rose violet pâle par l'hématéine-éosine, et donnant avec le bleu de toluidine une coloration métachromatique vert pâle. De place en place, on trouve seulement quelques granulations foncées qui paraissent des débris nucléaires, il y a donc là un aspect qui se rapproche tout à fait de la dégénérescence caséeuse du tubercule.

Dans les régions des coupes où la disposition nodulaire paraît moins nette, on trouve des éléments ovalaires plus ou moins dégénérés, tout à fait semblables à ceux de la zone moyenne, ils sont séparés par des couches plus ou moins épaisses et plus ou moins denses de lymphocytes.

La couche stratifiée fortement colorée qui se montre au pourtour de la moelle, sous la pie-mère et autour des racines nerveuses, est presque exclusivement constituée par ces mêmes lymphocytes; ces éléments s'infiltrent même par place entre les tubes nerveux, soit directement, soit par l'intermédiaire des gaines des petits vaisseaux qui pénètrent ces racines.

Ce qui est remarquable, à l'examen de toute l'étendue de la pie-mère sur différentes coupes, c'est le petit nombre de vaisseaux qui parcourent ce tissu inflammatoire; à part quelques gros troncs, la plupart des petits vaisseaux ont disparu, ce n'est que par un examen attentif qu'on arrive à constater, en certains points, des amas cellulaires qui représentent des ramifications vasculaires ou des capillaires oblitérés. Les vaisseaux qui persistent présentent des altérations

très nettes de leur paroi : c'est une infiltration lymphocytique très riche de leur tunique externe qui de ce fait paraît épaissie, mais dont il est difficile de reconnaître les limites, cette gaine lymphocytique se confondant avec l'infiltration lymphocytique limitante des régions avoisinantes ; la tunique moyenne des artérioles et des veinules est épaissie, ses éléments présentent des lésions de tuméfaction trouble; quant à l'endothélium, il est tuméfié et détaché en certains points; enfin, certaines régions de ces parois vasculaires présentent des lésions de nécrose vraie; dans ce cas, le contenu vasculaire a perdu ses caractères morphologiques ; les globules ne se distinguent plus, et on trouve à leur place une masse diffuse prenant à peine la matière colorante.

En résumé, nous constatons dans ce tissu la présence de formations nodulaires dont l'aspect est tout à fait comparable, au bacille près, à celui du follicule tuberculeux ou de la granulation tuberculeuse caséeuse. Cependant, on ne trouve en aucun point de cellule géante, pas plus qu'on n'en trouve avec les mêmes agents dans les lésions pulmonaires (Auclair) et contrairement à ce qui se passe avec la chloroformo-bacilline.

Quelle est la genèse de ces lésions? C'est ce que nous a montré l'examen d'un animal sacrifié vingt-quatre heures après l'injection sous-arachnoïdienne de 5 centigrammes d'éthéro-bacilline.

A ce moment, il s'écoulait encore en abondance du liquide céphalo-rachidien, mais ce liquide était extrêmement trouble et contenait, à l'examen microscopique, une grande quantité de leucocytes, dont la plupart étaient des polynucléaires, tandis que les mononucléaires n'y étaient qu'en nombre relativement restreint.

Sur les coupes, on trouve une dilatation vasculaire assez intense, avec une infiltration leucocytaire péri-vasculaire très abondante, les éléments cellulaires étant pour la plupart des polynucléaires et, plus rarement, des mononucléaires de dimension moyenne.

Ces éléments se disposent déjà par places en véritables amas formés de zones concentriques, ils semblent être l'ébauche des futurs nodules. Quant aux parois vasculaires, elles sont épaissies et infiltrées de ces mêmes éléments, dont un grand nombre aussi paraissent fixés au niveau de l'endothélium vasculaire.

La réaction de la pie-mère à l'éthéro-bacilline commence donc par une leucocytose polynucléaire, et ceci correspond à la phase d'apport polynucléaire que Borrel a constaté à l'origine du follicule tuberculeux [1].

Nous n'avons pas pu étudier l'évolution tardive de ces lésions, la mort étant survenue par suite de la paraplégie chez nos animaux, aussi, avons-nous dû nous contenter de l'étude de ces lésions sur les animaux qui avaient reçu une injection épidurale, ce dont nous donnons plus bas la description; cette évolution ultérieure ne présente d'ailleurs pour nous qu'un intérêt secondaire, car il ne s'agit pas dans nos expériences d'un agent vivant mais d'un agent chimique dont l'action se trouve forcément arrêtée lorsque la réaction leucocytaire aura été suffisante pour saturer et neutraliser en quelque sorte son pouvoir nécrosant; celui-ci n'agissant pas à la manière d'une diastase, mais d'une sorte de caustique chimique.

Chez les animaux qui ont reçu de l'éthéro-bacilline en injection épidurale, l'examen des coupes montre que la pie-mère est absolument intacte, ainsi que la surface interne de la gaine dure-mérienne, et que les lésions sont restées localisées à la face externe de cette gaine; elles n'ont donc agi sur la moelle que par compression directe et par les troubles circulatoires que provoquent les compressions vasculaires. Le tissu néoformé se montre constitué de nodules tout à fait semblables à ceux que nous signalons plus haut pour l'introduction intra-arachnoïdienne; mais dans le tissu pathologique, à ces nodules plus ou moins confluents se surajoute une néoformation considérable de tissu graisseux.

1. Borrel, Tuberculose pulmonaire expérimentale (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1893).

Trois mois après l'injection, les amas nodulaires, à centre plus ou moins caséifié, mais gardant toujours leur constitution mononucléaire et lymphocytique, se montrent entourés d'une mince gaine de tissu conjonctif adulte, à cellules fusiformes, autour duquel se sont accumulées en quantité considérables des cellules adipeuses.

Telles sont les lésions provoquées au niveau des méninges par l'extrait éthéré du bacille tuberculeux humain.

On peut résumer ainsi la description :

Au début, formation d'amas de polynucléaires autour des parcelles de l'agent irritant, mononucléose secondaire avec transformation épithélioïde, mais sans formation de cellules géantes, lymphocytose périphérique plus tardive; en même temps, nécrose des parties centrales et enkystement périphérique.

b) L'introduction d'extrait chloroformé du bacille tuberculeux humain, poison sclérosant d'Auclair, produit des lésions assez différentes, qui justifient bien le nom que cet auteur a donné à ce produit.

L'introduction intra-arachnoïdienne de ce poison, beaucoup moins actif, nous l'avons dit, que l'éthéro-bacilline, provoque également une réaction leucocytaire, mais celle-ci se fait d'une façon différente. Il y a bien également formation de nodules, mais leur constitution est autre.

A un faible grossissement (fig. 3 B), la coupe montre le tissu pie-mérien de néoformation avec une coloration beaucoup plus claire, le tassement cellulaire y est beaucoup moins considérable, et d'autre part on n'y voit pas de points mal colorés et d'apparence nécrotique.

Il existe cependant des productions nodulaires, mais elles ne présentent pas les trois zones concentriques dont l'éthéro-bacilline provoque la formation ; l'infiltration est plus uniforme, les noyaux sont ovalaires, plus volumineux et plus clairs, on distingue de place en place une cellule géante ; d'autre part, on constate en certains endroits de véritables travées fibreuses joignant la face interne de la dure-mère aux gaines vasculaires ; enfin, la tunique moyenne des petits vaisseaux, des artérioles en particulier, présente

une hyperplasie considérable. A un plus fort grossissement (fig. 4 B), on constate que ce tissu est formé de grandes cellules mononucléaires, arrondies ou allongées, à noyau ovalaire à contour bien net, se colorant bien par l'hématéine alunée et les bleus basiques d'aniline, sans prendre toutefois une coloration aussi intense que les lymphocytes ; ces éléments paraissent être des cellules épithélioïdes. On trouve toutes les transitions entre ces formes et les cellules allongées, fusiformes, qui se disposent en travées, donnant tout à fait l'aspect du tissu fibreux jeune.

De place en place, on peut voir de fort belles cellules géantes, telles que celle que nous avons représentée (fig. 4 B. Pl. V).

La tunique moyenne des artères présente une hyperplasie des plus nettes, elle est constituée de fibres abondantes, avec des noyaux rares.

Il existe également des lymphocytes dans ce tissu pathologique, mais ils sont beaucoup plus rares que dans les lésions provoquées par l'éthéro-bacilline ; ils se disposent également à la surface de la moelle et des racines nerveuses, pénétrant même par place entre les fibres, de plus, à la surface interne de la dure-mère s'est constitué un stroma épais de cellules fusiformes dont se détachent les travées fibreuses déjà signalées, qui, d'autre part, viennent se confondre avec le tissu périvasculaire.

Il s'est donc fait dans ce cas un début de réaction fibreuse tout à fait caractéristique ; nous avons pu constater les lésions ultérieures sur des animaux qui n'avaient reçu qu'une quantité très faible de chloroformo-bacilline, et qui, de ce fait, n'avaient pas présenté de symptômes fonctionnels importants. Trois mois après l'injection, dans la pie-mère de ces animaux, on constatait une véritable néoformation de cellules fusiformes, accompagnée d'une infiltration lymphocytique discrète ; les parois vasculaires étaient dans ce cas extrêmement épaissies, elles présentaient également une infiltration lymphocytique assez marquée.

En résumé, l'extrait chloroformé provoque, au niveau des méninges, une réaction néoformative constituée principa-

lement par des cellules mononucléaires à type épithélioïde et par des cellules géantes, avec organisation du tissu néoformé et évolution vers le type fibreux.

V

De la description qui précède, on voit qu'il est possible de rapprocher les lésions que nous avons produites sur les méninges, de celles qu'Auclair a provoquées dans le poumon du lapin; il est intéressant d'ailleurs de comparer entre elles ces réactions, car à toutes les périodes d'évolution, elles présentent une grande ressemblance, à condition toutefois de faire le départ des réactions particulières des tissus sur lesquels on a expérimenté.

Dans l'expérimentation avec l'éthéro-bacilline, à la pneumonie exsudative et épithéliale correspond le stade de leucocytose polynucléaire, à la pneumonie caséeuse correspondent les formations nodulaires à caséification centrale.

Il suffit, en effet, de comparer les figures d'Auclair aux nôtres pour voir la grande analogie qu'il y a entre les lésions[1]. Comparons sa fig. 2, Pl. X, tome XI, 1re série, de ces Archives, qui représente la coupe d'un poumon de cobaye mort 17 jours après l'introduction intra-trachéale de 60 milligrammes d'extrait éthéré, à nos fig. 1 et 2 A.

A l'intérieur des alvéoles, on voit de petits groupes de leucocytes polynucléaires en voie de désintégration, entourés de cellules mononucléaires dont un certain nombre ont des contours indécis qui indiquent l'évolution ou la caséification; on pourrait presque superposer cette figure, à part la question d'échelle, à notre figure A. 2 sauf que dans celle-ci, on constate en plus la zone périphérique lymphocytique qui n'est pas encore formée au 17e jour.

Quant à la figure 3 du même auteur, elle donne un aspect que nous présente souvent le centre de nos nodules, aussi

1. AUCLAIR. Les poisons du bacille tuberculeux humain. — Recherches sur la pneumonie caséeuse. (*Arch. de Méd. expérim.*, mai 1899); *idem.* La sclérose pulmonaire d'origine tuberculeuse. (*Arch. de Méd. expér.*, mars 1900).

bien dans les productions pie-mériennes que dans les productions extra-durales, c'est-à-dire amas d'aspect nécrosé où l'on distingue à peine des figures nucléaires presque incolores et à contour flou.

Lorsqu'on injecte de la chloroformo-bacilline, à la pneumonie interstitielle fibreuse avec cellules géantes correspond la réaction fibreuse avec cellules géantes que nous obtenons dans le tissu pial. Ici encore on peut rapprocher la figure 1, pl. III, t. XIII d'Auclair de notre figure B. 4, et l'on peut voir que l'aspect des noyaux, comme la disposition des cellules, sont presque identiques.

VI

Un autre point sur lequel nous tenons à insister, c'est la grande ressemblance des réactions que nous avons provoquées avec celles que l'on observe en pathologie humaine, dans les cas de tuberculose méningée chronique primitive, ou consécutive à la tuberculose vertébrale. Cette ressemblance se poursuit sur le terrain de la clinique, d'une manière encore plus frappante peut-être qu'elle ne se constate dans les modifications anatomiques, à cause du principe même de nos expériences qui est la dissociation de deux variétés de poisons du bacille de Koch.

Il y a grande analogie, en effet, entre les paraplégies que nous observons chez nos animaux, et les paraplégies qu'on observe soit dans le mal de Pott, soit dans la pachyleptoméningite primitive tuberculeuse ; on observe la même paralysie des membres avec raideur spasmodique, les mêmes troubles sphinctériens, la même amyotrophie toujours très marquée et la même conservation partielle de la sensibilité ; dans l'évolution même de l'affection, nous pourrions encore trouver des analogies. Ne peut-on rapprocher, en effet, nos injections intra-arachnoïdiennes, accompagnées rapidement de symptômes graves, des paraplégies avec paralysie vésicale rapidement suivies d'infection et de mort, et au contraire les formes légères, les parésies avec état spasmodique que

provoque l'injection épidurale et qui rétrocèdent au bout de deux à trois mois, des paraplégies incomplètes, curables, que l'on voit survenir, puis disparaître, dans certains cas de mal de Pott?

Quant aux lésions anatomiques macroscopiques et microscopiques, elles sont tout à fait analogues à celles des pachyméningites pottiques décrites et figurées par Lannelongue, Michaud, et des pachyméningites tuberculeuses primitives dont un cas récent a été publié par Dupré et Delamare[1]. Nous devons également les rapprocher de la pachyleptoméningite de la région sacro-lombaire, que Sicard a obtenue par inoculation de bacilles de Koch sous l'arachnoïde lombaire et qu'il a figurée dans sa thèse.

Ce qu'il y a de particulier dans les réactions que nous provoquons, c'est qu'il y a dissociation en quelque sorte des effets du bacille tuberculeux, puisque nous obtenons dans un cas la dégénérescence caséeuse, dans l'autre la sclérose du tissu méningé.

La moelle, dans ces cas d'altération profonde des méninges, présente également un certain nombre de lésions, tant dans ses éléments nobles que dans les gaines des cylindres axes et dans le tissu névroglique ; leur étude fera l'objet d'un prochain mémoire.

Quant aux réactions que provoque le bacille mort, dépouillé de toutes ses matières grasses, elles sont très différentes et seront également étudiées ultérieurement.

Nous devons ajouter que les recherches que nous avons obtenues sont tout à fait particulières aux poisons du bacille tuberculeux, car on sait que Sicard, avec des poudres inertes telles que l'encre de Chine d'une part, d'autre part avec des substances huileuses et avec la tuberculine, n'a obtenu aucune réaction plastique. Nous avons nous-même injecté de la craie en suspension sans constater ni cliniquement, ni à l'autopsie, aucune réaction morbide.

1. Dupré et Delamarre. Pachyméningite hémorragique et myélite nécrotique et lacunaire tuberculeuse sans mal de Pott (*Revue neurologique*, 30 juillet 1901, n° 14).

VII

Dans le présent travail, l'étude des réactions méningées provoquées chez le chien par l'extrait éthéré et l'extrait chloroformé du bacille tuberculeux humain, nous a amenés aux conclusions suivantes :

1° Il est possible de reproduire, en l'absence du bacille tuberculeux et par l'injection seule de ces poisons au niveau des méninges, des réactions anatomiques très comparables à celles qu'on observe dans la tuberculose méningée chronique;

2° L'introduction de ces poisons au niveau des méninges spinales provoque des symptômes tout à fait analogues à ceux que produit cette même affection, dans les pachyleptoméningites primitives ou secondaires à la tuberculose vertébrale.

Nous rapportons ici le résumé de quelques expériences particulièrement démonstratives.

Expérience II. — *Le 13 juin 1901*, chien adulte, mâle, 10 kilos, anesthésié au chloroforme après injection préalable de 6 centigrammes de morphine, reçoit par ponction lombaire aseptique pratiquée suivant notre procédé, entre les 6e et 7e lombaires, après évacuation de cinq gouttes de liquide céphalo-rachidien, 1 centimètre cube d'une émulsion de 3 centigrammes d'éthéro-bacilline dans l'eau salée physiologique stérile.

L'animal paraît bien portant jusqu'à la fin de juin, mais il est triste et hargneux ; dans les derniers jours du mois, on remarque de la faiblesse du train postérieur accompagnée d'un certain degré d'atrophie musculaire; l'animal reste constamment couché et refuse la nourriture.

Le 2 juillet, paraplégie complète, les membres postérieurs sont en extension.

Le 4 juillet, même état, l'animal urine par regorgement.

Le 6 juillet, même état, l'atrophie du train postérieur est considérable.

Le 7 juillet, l'animal est sacrifié par piqûre du bulbe.

A l'autopsie. — Vessie considérablement distendue, pas de lésions des autres organes.

A l'ouverture du canal rachidien, on constate l'intégrité de la surface externe du sac dural; mais à son incision on découvre une méningite plastique intense, formant un anneau de 2 millimètres autour de la moelle qui est comprimée et très blanche, très anémiée.

Exp. XV. — *Le 28 octobre 1901*, chien mâle, adulte, 7 kilos, est anesthésié au chloroforme après injection préalable de 5 centigrammes de morphine, et reçoit par ponction lombaire, après évacuation de XX gouttes de liquide céphalo-rachidien, 1 centimètre cube d'eau salée physiologique contenant en émulsion 6 centigrammes de chloroformo-bacilline.

Après l'opération, l'animal paraît normal.

Le 5 novembre, apparition d'un certain degré de parésie du train postérieur.

Les jours suivants, l'état va en s'aggravant.

Le 14 novembre, atrophie très considérable de tout le train postérieur. Difficulté de la marche, exagération considérable du réflexe patellaire ; la sensibilité des membres postérieurs est conservée, mais elle est diminuée sur tous ses modes; la miction se fait normalement.

Le 18 novembre, l'animal présente une paralysie complète de son train postérieur.

Le 20 novembre, l'animal est trouvé mort dans sa loge.

A l'autopsie, on trouve la dure-mère intacte, mais à son intérieur une épaisse gangue de tissu lardacé, résistant, presque scléreux, autour de la moelle sacro-lombaire, et remontant en s'amincissant jusqu'à la partie moyenne de la région dorsale.

Exp. VIII. — *Le 23 juillet 1901*, chien mâle, adulte, poids 12 kilos, chloroformisé après injection de 8 centigrammes de morphine, reçoit par ponction lombaire, en injection épidurale, 1 centimètre cube et demi d'eau salée physiologique contenant en émulsion 5 centigrammes d'éthéro-bacilline.

Immédiatement après l'opération, l'animal présente de la contracture passagère du train postérieur; les jours suivants, il est tout à fait normal.

Le 11 août, l'animal présente de la parésie du train postérieur; celle-ci va en s'accentuant les jours suivants, et les membres se placent en flexion avec un léger degré de contracture.

Le 25 août, l'animal est tout à fait paraplégique, mais il n'y a pas de troubles des sphincters.

Le 5 septembre, la paraplégie diminue ; l'animal peut se tenir sur le train de derrière, mais il continue à marcher en traînant ses membres postérieurs.

Le 22 septembre, la paraplégie a beaucoup diminué; l'animal

peut marcher lentement en se servant de ses membres postérieurs ; mais la fatigue apparaît après quelques pas et l'animal s'affaisse.

L'animal est sacrifié par piqûre du bulbe.

A l'autopsie, la vessie n'est pas distendue. L'ouverture du canal rachidien montre une gaine de tissu fongueux autour de la moelle lombaire et adhérant par places aux parois osseuses du canal. La pie-mère est absolument intàcte ; la cavité arachnoïdienne est respectée.

Exp. XVII. — *Le 1er novembre 1901*, chien adulte, poids 18 kilos, chloroformisé après injection de 8 centigrammes de morphine, reçoit par ponction lombaire, en injection épidurale, 1 centimètre cube d'eau salée physiologique contenant en émulsion 5 centigrammes d'éthéro-bacilline.

Pas de phénomènes anormaux après l'opération ni les jours suivants.

Le 25 novembre, on remarque un certain degré de faiblesse du train postérieur.

Le 28 novembre, ces phénomènes persistent ; de plus, l'animal présente un état d'érection permanent, avec incontinence partielle des urines.

Les jours suivants et pendant tout le mois de décembre, même état.

Pendant les premiers jours de janvier, l'érection cesse, la parésie diminue ; l'animal peut marcher facilement, mais il évite de se remuer et reste constamment couché dans sa niche.

Sacrifié le 20 janvier 1902.

A l'autopsie, gaine de tissu fongueux avec réaction graisseuse considérable, tout autour de la moelle lombaire et dorsale.

La pie-mère et la cavité arachnoïdienne, ainsi que la face interne du sac dure-mérien sont respectée.

EXPLICATION DE LA PLANCHE V

A. Aspect d'une coupe de la moelle lombaire d'en chien qui a reçu une injection intra-arachnoïdienne de 8 centigrammes d'éthéro-bacilline (grandeur naturelle) devenu paraplégique, sacrifié 4 semaines après l'injection.

B. Aspect d'une coupe de la moelle lombaire d'un chien ayant reçu 6 centigrammes de chloroformo-bacilline par injection intra-arachnoïdienne, devenu paraplégique et mort 4 semaines après l'injection.

Sur ces deux figures, on constate l'anneau épais formé par le tissu pathologique développé dans la pie-mère.

Fig. 1. *A*. Une partie de la coupe *A*.

En haut, la coupe de la dure-mère, normale. En bas, la substance blanche

de la moelle avec ses tubes nerveux. A droite, deux racines sectionnées. Tout le reste de la surface représentée est occupé par ce tissu néoformatif, dont quelques nodules sont coupés par leur milieu.

Sous la dure-mère, contre la surface de la moelle et autour des racines, riche infiltration lymphocytique. (Ocul. comp. 6. Obj. 2. Stiassnie.)

Fig. 2. *A*. Un des nodules de la coupe précédente, représenté à un fort grossissement. On y distingue un amas central de fragments de noyaux de polynucléaires. Une zone moyenne, en voie de nécrose, une zone périphérique, riche en lymphocytes. (Ocul. comp. 6. Obj. 7. Stiassnie.)

Fig. 3. *B*. Une partie de la coupe *B*. On voit de même en haut la dure-mère, en bas la moelle, à la partie moyenne, une racine nerveuse. Dans l'intervalle, tissu de néoformation avec travées de cellules fusiformes et une cellule géante. (Ocul. comp. 6. Obj. 2. Stiassnie.)

Par une erreur dans la gravure, les noyaux représentés à droite et audessous de la racine ont été figurés beaucoup trop volumineux en proportion.

Fig. 4. *B*. Une cellule géante de la coupe précédente et cellules épithélioïdes évoluant vers le type fusiforme. (Ocul. comp. 6. Obj. 7. Stiassnie.)

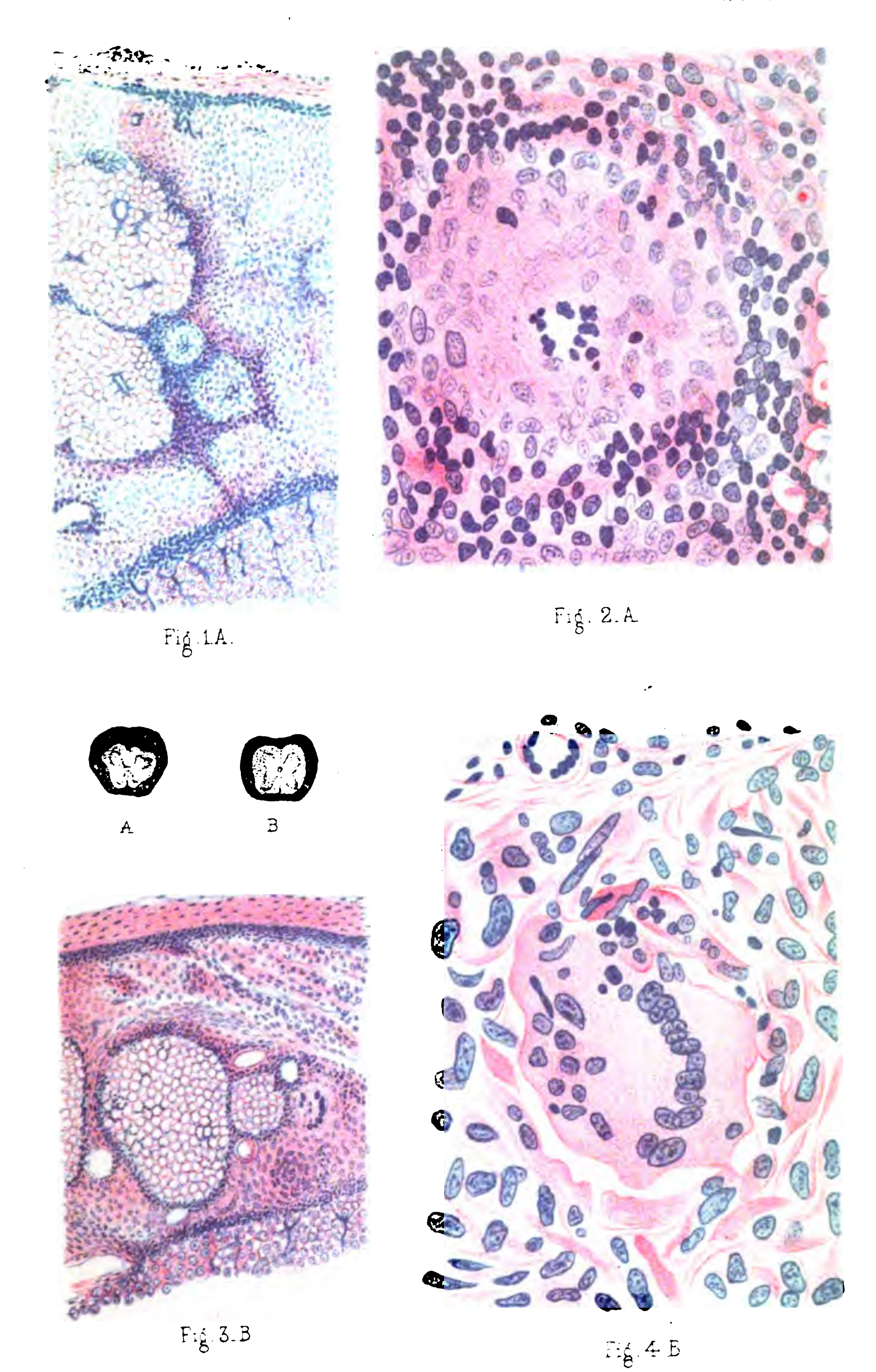


Fig. 1. A.

Fig. 2. A.

Fig. 3. B

Fig. 4. B

Armand Delille, del.
Masson & Cie éditeurs
V. Roussel lith.

II

SUR LA TRANSFUSION, APRÈS LES HÉMORRAGIES, DE GLOBULES ROUGES PURS EN SUSPENSION DANS UN SÉRUM ARTIFICIEL

PAR

E. HÉDON

(LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER)

La transfusion du sang a une belle et intéressante histoire ; mais il serait superflu de retracer ici, même seulement dans leurs grandes lignes, les phases par lesquelles est passée cette question qui a si vivement passionné nos prédécesseurs, car l'historique en a été fait bien souvent et se trouve exposé avec détails dans un grand nombre d'ouvrages didactiques. Je dirai seulement que l'opinion que l'on peut se former aujourd'hui sur la valeur de la transfusion du sang comme moyen thérapeutique, d'après les nombreux travaux des expérimentateurs, est à peu près celle-ci : la transfusion de sang total de vaisseau à vaisseau seule est acceptable ; son efficacité est évidente dans les hémorragies. Mais il n'en est pas de même de la transfusion de sang défibriné : celle-ci expose à de graves accidents et peut même, suivant les circonstances, amener la mort du transfusé ; de plus, elle n'aurait pas les mêmes propriétés restaurantes que la transfusion du sang complet, parce que les hématies du sang défibriné seraient, du moins d'après la plupart des expérimentateurs, vouées à une dissolution plus ou moins prompte dans le corps du transfusé. Dans tous

les cas on ne peut transfuser à un animal que le sang d'un animal de même espèce. La transfusion de sang étranger produit de graves désordres (et la mort, suivant la quantité injectée), ce qui est dû soit à la toxicité du sang injecté pour le transfusé (en particulier pour ses globules rouges), soit à la toxicité du sang du transfusé pour les globules du transfuseur, soit à ces deux causes réunies. La transfusion de sang étranger n'a donc pu être proposée qu'à une époque où l'on ignorait ces toxicités mutuelles des divers sangs les uns pour les autres; la pratique doit en être absolument condamnée aujourd'hui, et les récentes découvertes sur les sérums hémolytiques ne sont point faites, semble-t-il, pour la relever du juste discrédit dans lequel elle est tombée.

On comprend, d'après cela, que la transfusion du sang, après être passée par une période de grande vogue, explicable par les belles espérances que l'on fondait sur elle, soit de nos jours presque complètement délaissée comme méthode thérapeutique. Cet abandon est bien compréhensible quand on réfléchit aux difficultés que l'on rencontre dans la pratique pour transfuser le sang complet. Mais il est encore une autre circonstance qui n'a pas peu contribué à faire rejeter la transfusion du sang à l'arrière-plan des préoccupations médicales. Comme cette opération trouve surtout son indication dans les hémorragies graves, et que, dans la plupart des cas de cette sorte, une simple transfusion de sérum artificiel, en relevant la pression sanguine, produit une restauration suffisante, il est bien naturel que l'on s'en tienne à ce moyen; et il paraît tout à fait superflu de faire courir à un homme le danger d'une hémorragie, pour aller au secours d'un autre individu qui peut se tirer d'affaire par ses seules ressources, quand on lui vient en aide au moyen d'une transfusion d'eau salée. Mais pourtant il y a encore de nombreux cas d'hémorragie mortelle, où l'injection de sérum artificiel est inefficace, par suite de l'insuffisance globulaire, et où cependant l'on s'en tient à ce moyen thérapeutique lorsqu'on sait, à n'en pas douter, qu'une transfusion de sang pourrait sauver la vie.

Je me suis demandé ce qui arriverait dans ces cas si l'on

mélangeait au sérum artificiel une certaine proportion de globules rouges préalablement débarrassés de leur sérum par des centrifugations et des lavages répétés à l'eau salée. A vrai dire, les expériences que j'ai entreprises sur ce sujet, étaient surtout dirigées dans le but de résoudre cette question théorique : les globules du sang défibriné, après avoir été dépouillés complètement de leur sérum interstitiel par des lavages, et après un séjour prolongé dans l'eau salée à la température ordinaire, sont-ils encore vivants, et ont-ils conservé leurs propriétés physiologiques? Quel sera leur sort dans l'organisme, si on les réintroduit dans les vaisseaux? Il m'a paru que pour obtenir une réponse sûre à cette question, je devais injecter les émulsions globulaires à des animaux préalablement dépouillés de leur propre sang aussi complètement que possible, et j'ai réalisé de la sorte un mode de transfusion qui ne paraît pas, du moins à ma connaissance, avoir été jusqu'ici l'objet d'une étude spéciale. Cette notion courante que dans le sang défibriné les globules, du fait même de la défibrination, sont frappés à mort, et destinés à se détruire rapidement dans le corps du transfusé, laissait peu d'espoir que des globules, encore plus maltraités par les manipulations du lavage, auraient un meilleur sort. Et cependant, les résultats que je vais exposer me paraissent démontrer que dans la plupart des cas il n'est guère possible d'admettre que les globules lavés se détruisent avec une grande rapidité dans le corps du transfusé, lorsque ces globules proviennent d'un animal de même espèce. En tout cas, il est indéniable qu'une telle transfusion est capable de restaurer un animal après une hémorragie mortelle où la simple transfusion d'eau salée aurait échoué, et d'entretenir par la suite cet animal dans un très bon état de santé. En regard de la transfusion du sang défibriné pur, ce mode de transfusion présente des avantages qui ressortiront avec évidence des résultats d'expériences comparatives. Mais avant tout, je dois diviser mes expériences en deux catégories : celles où il fut transfusé des globules lavés provenant d'un animal de même espèce, et celles où l'on employa des globules d'une espèce étrangère

I. — TRANSFUSION DE GLOBULES LAVÉS PROVENANT D'UN ANIMAL DE MÊME ESPÈCE QUE LE TRANSFUSÉ

Mes expériences ont porté sur des lapins et sur des chiens. Pour le chien on sait, par les expériences de plusieurs auteurs, qu'il peut encore survivre après une perte de 1/20 de son poids de sang, lorsqu'on lui transfuse de l'eau salée après l'hémorragie. Pour le lapin, faute de données sur le même sujet, j'ai dû rechercher par des expériences préliminaires quelle perte globulaire on doit lui faire subir pour amener la mort.

A. — *Transfusion de sérum artificiel après hémorragie chez le lapin.*

Lorsque par une canule engagée dans la carotide on recueille, l'animal étant placé la tête en bas, tout le sang qui peut s'écouler jusqu'à l'apparition des convulsions et de la syncope, on obtient en général, pour un lapin du poids moyen de 2100 à 2200 grammes, environ 70 à 80 centimètres cubes de sang. Si alors, on transfuse par une veine une quantité de sérum artificiel égale à la quantité de sang perdue, l'animal se trouve relativement bien restauré, et la survie est fréquente. Par exemple :

Expérience I. — Lapin de 2 080 grammes : saigné par carotide de 70 centimètres cubes (1/29,7 du poids du corps). Violentes convulsions, syncope. On injecte immédiatement 70 centimètres cubes d'eau salée à 9 p. 1 000 par la veine marginale de l'oreille. Délié, l'animal est bien restauré, quoique faible; il se tient ramassé en boule, immobile et refuse la nourriture. Le lendemain, il perd de son poids et mange peu; mais, les jours suivants, il se remet complètement, et au bout de huit jours a récupéré son poids primitif. Survie.

Il faut donc soustraire une quantité de sang plus considérable que celle que l'on obtient en général par une seule saignée, pour que la transfusion de sérum artificiel soit impuissante à rétablir l'animal. Cependant, certains lapins se saignent plus abondamment que d'autres (et cela indépendamment du poids du corps), et il est alors possible

de pousser d'un seul coup l'hémorragie beaucoup plus loin que dans le cas précédent, avant de déterminer la syncope finale. Si alors la perte de sang atteint environ 1/23 du poids du corps, la transfusion de sérum artificiel ne restaure plus l'animal, ou ne lui permet qu'une survie de quelques heures. Par exemple, dans le cas suivant :

Exp. II. — Lapin de 2 380 grammes. Saigné par carotide de 100 centimètres cubes (1/23,8 du poids du corps). Transfusé immédiatement de sérum artificiel. Mal restauré; grande faiblesse. Meurt quatre heures après.

Mais il est rare que la saignée donne d'un seul jet ininterrompu une quantité de sang aussi abondante, même chez les animaux de poids plus considérable. D'ordinaire, lorsque la quantité de sang atteint 80 centimètres cubes, l'animal se débat violemment; puis la syncope survient, le sang ne coule plus que goutte à goutte, et on risque, en prolongeant ainsi l'anémie des centres nerveux, de ne plus pouvoir ramener l'animal à la vie par une transfusion de sérum. C'est pourquoi, afin de retirer une plus grande quantité de sang, j'ai pratiqué deux saignées consécutives de la façon suivante : après la première hémorragie fournissant 70 à 80 centimètres cubes de sang, l'animal est transfusé de sérum artificiel; puis, après un repos plus ou moins long, saigné de nouveau. La quantité de sang que fournit ainsi la deuxième saignée est variable, et d'autant plus forte que l'intervalle laissé entre les deux hémorragies est plus grand. Si, en effet, on saigne aussitôt après la transfusion d'eau salée, les convulsions et la syncope apparaissent déjà pour une faible perte de sang, soit 30 à 40 centimètres cubes, et il reste par conséquent encore dans l'animal une grande quantité de sang qui ne peut s'épancher, en raison de l'affaiblissement du cœur et de la pression sanguine, résultat de l'anémie produite par la première saignée et dont l'animal n'est pas encore remis. Mais si, entre les deux hémorragies, on laisse un intervalle de une à trois heures, la quantité de sang fournie par la seconde saignée atteint facilement 60 centimètres cubes et même davantage. Quel

est maintenant le sort de l'animal lorsqu'il subit, après cette seconde hémorragie, une nouvelle transfusion de sérum artificiel ?

Exp. III. — Lapin de 2 150 grammes : 1re saignée de 70 centimètres cubes. Transfusion immédiate d'une égale quantité d'eau salée. Une heure après, 2e saignée de 35 centimètres cubes. Cette hémorragie n'est pas poussée à fond, mais on l'arrête dès l'apparition des premiers mouvements convulsifs. On transfuse alors 35 centimètres cubes d'eau salée. Délié, l'animal est restauré, mais très faible. Il se tient immobile, ramassé sur lui-même, et ses mouvements respiratoires sont très ralentis. Les jours suivants, l'animal ne prend guère de nourriture et maigrit. (Le 4e jour, son poids tombe à 1 860 grammes et le nombre de ses globules est de 1 500 000.) Puis il se remet à manger et se rétablit progressivement, mais lentement; ce n'est qu'au bout de quarante-cinq jours qu'on peut le considérer comme revenu complètement à l'état normal. A ce moment, il a récupéré son poids primitif, et le nombre de ses globules est de 5 500 000.

Exp. IV. — Lapin de 2kil,500 : 1re saignée de 80 centimètres cubes. Transfusion d'une égale quantité d'eau salée. Une heure après, 2e saignée de 55 centimètres cubes, que l'on interrompt avant l'arrêt de la respiration. Transfusion de 55 centimètres cubes d'eau salée. L'animal paraît d'abord moins affecté qu'on aurait pu s'y attendre après une telle hémorragie. Cependant il s'affaiblit peu à peu et est trouvé mort douze heures après.

Exp. V. — Lapin de 2 400 grammes : 1re saignée de 77 centimètres cubes. Transfusion d'une égale quantité d'eau salée. Une heure après, 2e saignée de 55 centimètres cubes. Convulsions violentes, cris; l'hémorragie est poussée jusqu'à la syncope respiratoire et la disparition du réflexe cornéen. On transfuse alors immédiatement, et sans perdre de temps, par la jugulaire 55 centimètres cubes d'eau salée. La respiration et les réflexes reparaissent pendant la transfusion. Délié, l'animal est très faible et ne peut soutenir sa tête qui retombe jusqu'à terre; quelques instants après, il se couche sur le flanc, et meurt quarante minutes après la transfusion.

En raison de la grande variabilité de la masse sanguine chez le lapin, il est difficile de préciser ce qu'il faut lui enlever de sang pour le faire périr. Cependant, les expériences précédentes montrent que si après une première saignée de 70 à 80 centimètres cubes, suivie d'une transfusion d'eau salée, on pratique au bout d'une heure une

deuxième saignée, les lapins ne peuvent plus être restaurés par une nouvelle transfusion. Toutefois la survie est encore *possible* lorsque la deuxième saignée n'est pas poussée jusqu'aux convulsions agoniques (exp. III); mais la mort arrive fatalement malgré la transfusion, si la deuxième saignée est poussée plus loin, jusqu'à l'apparition des convulsions, et à plus forte raison si l'on arrive jusqu'à la syncope respiratoire et la disparition du réflexe cornéen. Dans ces dernières conditions, l'injection intra-veineuse d'eau salée ranime momentanément l'animal, en ce sens qu'elle rappelle les mouvements respiratoires et les réflexes; mais, après quelques minutes ou quelques heures, la mort arrive par insuffisance globulaire.

Il était nécessaire d'établir ces faits tout d'abord, car ils vont nous servir de base pour apprécier l'efficacité de la transfusion des émulsions globulaires dans l'eau salée.

B. — *Transfusion de globules lavés, après hémorragie, chez le lapin.*

Puisque le lapin peut survivre après une première hémorragie poussée jusqu'à la syncope, lorsqu'on pratique immédiatement après une simple transfusion de sérum artificiel, il n'y a rien de surprenant qu'il soit également restauré, quand, pour liquide de transfusion, on se sert d'une émulsion de globules dans l'eau salée. Que la restauration soit plus prompte et meilleure par la suite, dans ces dernières conditions, c'est ce que je ne m'attarderai pas à démontrer, et je passerai immédiatement aux conditions les plus défavorables, c'est-à-dire aux expériences où les animaux furent dépouillés de la plus grande partie de leur sang par deux saignées consécutives pratiquées de la manière indiquée précédemment.

L'émulsion globulaire à transfuser était préparée à l'avance de la façon suivante : le sang prélevé soit à l'animal en expérience (dans le cas où l'on voulait lui réinjecter ses propres globules), soit à un autre lapin, était défibriné dans un ballon avec des perles de verre, filtré sur coton de verre, puis réparti dans les éprouvettes d'une machine cen-

trifuge et additionné de sérum artificiel en quantité suffisante pour remplir les éprouvettes ; après quelques minutes de centrifugation, les globules étaient précipités, le liquide surnageant décanté et remplacé par une nouvelle quantité de sérum artificiel. On agissait de même à plusieurs reprises, de manière à enlever toute trace de sérum aux globules. A la fin, la masse globulaire était émulsionnée dans la quantité de sérum artificiel nécessaire pour rétablir le volume primitif (et alors la richesse globulaire était à peu de chose près la même que dans le sang initial), ou bien, suivant les cas, on augmentait ou on diminuait la quantité d'eau salée ajoutée, de manière à avoir des concentrations globulaires plus ou moins riches. L'émulsion était alors filtrée sur papier pour arrêter les particules de fibrine qui auraient pu être précipitées avec les globules, et aussi les agglomérats de globules formés pendant la centrifugation. La filtration avait encore cet avantage d'éliminer une notable quantité des globules blancs restants. L'émulsion passe d'ailleurs assez rapidement et presque en totalité à travers le filtre, si l'on a eu soin d'imbiber au préalable celui-ci de sérum artificiel. Comme sérum artificiel, je me suis servi soit d'eau salée pure à 9 p. 1 000, soit d'un mélange de NaCl et phosphate de soude (ââ 6 grammes par litre). Toutes les opérations de lavage des globules et de filtration étaient faites à la température ordinaire du laboratoire qui, en hiver, ne dépassait point 15° C. L'émulsion globulaire, une fois prête, était portée au bain-marie à la température du corps de l'animal, puis injectée par une veine. Dans quelques cas l'injection fut poussée simplement dans la veine marginale de l'oreille ; mais le plus souvent, en raison de la difficulté à faire pénétrer l'aiguille de la seringue dans la veine d'un animal exsangue, et pour ne point perdre de temps en tâtonnements, la transfusion fut pratiquée par une veine jugulaire préparée au préalable, et pourvue d'une canule.

Voici quelques-unes des expériences qui furent faites d'après cette technique :

Exp. VI. — Lapin mâle. Poids 2240 grammes. Saigné, le 9 novembre 1901, par une carotide de 70 centimètres cubes, et transfusé, immédiatement après, d'une égale quantité d'eau salée. Une heure après, 2e saignée de 63 centimètres cubes poussée jusqu'aux spasmes agoniques, syncope respiratoire et disparition du réflexe cornéen. Sans perdre de temps, on transfuse par la jugulaire 60 centimètres cubes d'une émulsion globulaire contenant les globules lavés de 40 centimètres cubes de sang prélevés à un autre lapin. Dès le commencement de l'injection la respiration reprend et les réflexes reparaissent. Aussitôt après la transfusion, l'animal se montre restauré; mais il est ramassé en boule, somnolent, et sa respiration est très ralentie. Le lendemain, il paraît revenu à l'état normal.

DATES	POIDS DE L'ANIMAL	GLOBULES ROUGES
11 novembre. . . .	2160 gr.	3240000
14 —	2270	3200000
16 —	2400	4040000
25 —	2530	3720000
4 décembre. . . .	2830	4440000
9 —	2850	6000000

A cette dernière date, l'animal se trouvant dans un superbe état de santé, on cesse l'observation. L'urine examinée chaque jour dans le début, puis à divers intervalles, au cours de l'observation, ne montra aucune particularité anormale.

Exp. VII. — Lapin de 2150 grammes. Le 4 décembre 1901, saigné de 75 centimètres cubes. Transfusé aussitôt d'une égale quantité de sérum artificiel (mélange NaCl et $PO^4 Na^2H$). Quatre heures après, 2e saignée de 56 centimètres cubes poussée jusqu'à syncope respiratoire et disparition des réflexes. Immédiatement, transfusion de 60 centimètres cubes d'une émulsion globulaire dans sérum artificiel (contenant les globules lavés de 70 centimètres cubes de sang provenant d'un autre lapin).

Nombre des globules avant la 1re saignée, 4660000. Aussitôt après la transfusion globulaire, 4380000. Les globules de l'émulsion examinés au microscope sont sphériques et épineux. Immédiatement après la transfusion on constate, par l'examen à l'état frais d'une gouttelette de sang, que les hématies ont récupéré leur forme discoïde normale.

Quelques instants après la transfusion, l'animal paraît bien restauré; mais il présente, comme le précédent, de la somnolence et un ralentissement notable de la respiration. Température rectale, 38°,1. Une heure après, il se remet et mange. Température rectale 39°. Deux heures plus tard, 40°,2. Le lendemain, on trouve l'animal complètement rétabli. Température rectale, 39°,5. Globules rouges, 3600000.

Urine normale.

DATES	POIDS DE L'ANIMAL	GLOBULES ROUGES
7 décembre. . . .	2220 gr.	4050000
9 —	2320	4350000
11 —	2250	4320000
13 —	2200	5190000

A cette date, le sang comparé au colorimètre avec celui d'un autre lapin normal se montra un peu plus riche en hémoglobine que ce dernier. Dans la suite le nombre des globules oscilla entre 4 et 5 millions : 18 décembre, 4620000; 7 janvier, 4770000; 4 février, 4870000.

Exp. VIII. — Lapin de 2400 grammes. Le 7 décembre 1901, saignée de 73 centimètres cubes suivie de transfusion de sérum artificiel. Trois heures après, 2e saignée de 65 centimètres cubes. Transfusion des propres globules de l'animal (globules de la première saignée, lavés et en suspension dans l'eau salée). L'animal est relativement bien restauré aussitôt après la transfusion et, le lendemain, paraît complètement normal. Le nombre de ses globules à ce moment est de 3620000. Il augmente peu à peu les jours suivants, atteint 4400000 le 17 décembre et 5040000 le 26 décembre.

Dans les trois expériences précédentes la quantité de globules restituée à l'animal a été notablement inférieure à la quantité perdue. Mais en voici une autre où la masse de globules transfusée fut plus considérable, et où les globules rouges et blancs furent comptés régulièrement tous les jours.

Exp. IX. — Lapin de 2500 grammes; 9 janvier 1902, saignée de 79 centimètres cubes suivie d'une égale transfusion d'eau salée. Deux heures après, 2e saignée de 66 centimètres cubes poussée jusqu'à disparition du réflexe cornéen et convulsions agoniques. On transfuse alors par la veine jugulaire 66 centimètres cubes d'une émulsion globulaire contenant les globules lavés de 100 centimètres cubes de sang défibriné d'un autre lapin (l'émulsion est donc notablement plus riche en globules que le sang normal, et doit compenser à peu de chose près la perte globulaire subie par l'animal dans les deux saignées successives). L'animal présente une dyspnée et une somnolence très accentuées après la transfusion; mais, le lendemain, il est à peu près remis et, le surlendemain, complètement normal.

DATES	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS	POIDS DE L'ANIMAL
10 janvier. . . .	4730000	10800	2580 gr.
11 —	4970000	20400	»
12 —	4360000	33600	»
13 —	4530000	10800	»
14 —	4280000	20400	2600

DATES	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS	POIDS DE L'ANIMAL
15 janvier. . . .	4580000	21600	»
16 —	4950000	9600	2560
17 —	4790000	10800	»
18 —	4580000	9600	»
19 —	4200000	7200	»
20 —	5120000	12000	2540
21 —	4390000	7200	»
22 —	4300000	8400	2550
23 —	4530000	14400	»
24 —	4710000	12000	2530
25 —	4730000	10800	2660
27 —	5370000	3600	»
29 —	5080000	6000	»
30 —	5500000	16800	2780
1er février. . .	5520000	»	2750
4 —	5475000	16800	2680
7 —	5610000	»	2580
13 —	5670000	6000	2800

L'animal fut tenu en observation pendant plus d'un mois encore, et il ne cessa à aucun moment d'être bien portant et vigoureux.

Il était intéressant de savoir si l'on peut utiliser pour la transfusion des globules emprisonnés dans un caillot et libérés par malaxation du caillot dans l'eau salée.

L'expérience suivante montre que les globules obtenus dans ces conditions sont parfaitement capables de restaurer l'animal, et qu'une telle transfusion n'occasionne dans la suite aucun accident.

Exp. X. — Lapin de 2400 grammes; 11 décembre 1901, 1re saignée de 73 centimètres cubes, suivie de transfusion d'une égale quantité de sérum artificiel. Quatre heures après, 2e saignée de 86 centimètres cubes. On transfuse alors 100 centimètres cubes d'une émulsion globulaire obtenue de la façon suivante : 100 centimètres cubes de sang retirés à un lapin ayant été abandonnés à la coagulation depuis la veille, le caillot, après rétraction est séparé du sérum, et malaxé à la main dans une solution de chlorure de sodium. Après filtration sur coton de verre, le liquide est centrifugé, et les globules lavés à plusieurs reprises à l'eau salée. A la fin, on a un dépôt de 40 centimètres cubes de globules que l'on étend de 60 centimètres cubes d'eau salée, et c'est cette émulsion qui, après filtration sur papier, est transfusée à l'animal.

Aussitôt après la transfusion, l'animal est restauré, mais demeure

assoupi, la respiration profonde et lente. Le lendemain, il paraît complètement normal.

DATES	GLOBULES ROUGES	POIDS DE L'ANIMAL
12 décembre. . . .	4 000 000	»
13 —	3 720 000	»
15 —	3 920 000	2 350 gr.
17 —	3 870 000	2 260
18 —	4 200 000	2 380
20 —	4 440 000	2 200
22 —	5 190 000	2 400
26 —	5 010 000	2 510

Enfin, on pouvait se demander si l'injection de globules lavés est capable de sauver un animal anémié et déja transfusé de sérum artificiel, mais sur le point de mourir, malgré cette transfusion. C'est plutôt un tel cas qui se présenterait en thérapeutique humaine, toute tentative de transfusion du sang devant être précédée d'un essai de restauration par le sérum artificiel.

Exp. XI. — Lapin de 2 250 grammes; 5 janvier 1902, 1re saignée de 70 centimètres cubes, suivie de transfusion d'une égale quantité d'eau salée. Avant la saignée, globules rouges, 5 250 000. Après la transfusion, 2 370 000. Une heure après, 2e saignée de 55 centimètres cubes jusqu'à disparition du réflexe cornéen et syncope respiratoire. Transfusion de 55 centimètres cubes d'eau salée; les réflexes reparaissent et la respiration reprend, mais lente et profonde; l'animal reste étendu inerte sur le flanc. Globules rouges, 1 100 000.

Au bout de dix minutes, comme l'animal ne se remet point, et qu'au contraire les mouvements respiratoires deviennent plus rares et spasmodiques, on transfuse lentement par la veine jugulaire 50 centimètres cubes d'une émulsion globulaire dans l'eau salée renfermant les globules lavés de la première saignée. Peu à peu l'animal se restaure; à la fin de la transfusion, il est capable de se tenir sur ses pattes, mais il demeure affaibli et somnolent. Le lendemain, il n'est pas encore bien rétabli, mais le surlendemain on le trouve à peu près remis. Le 7 janvier, poids, 2 160 grammes; globules rouges, 3 870 000; 1er mars, 2 770 grammes; animal très bien portant.

Exp. XII. — Lapin de 2 270 grammes : 29 novembre 1901, 1re saignée de 75 centimètres cubes suivie de transfusion d'eau salée. Six heures après, 2e saignée de 64 centimètres cubes poussée jusqu'aux hoquets agoniques. On transfuse alors 60 centimètres cubes d'eau salée. On par-

vient ainsi à rappeler les mouvements respiratoires et le réflexe cornéen; mais l'animal reste étendu inerte sur le flanc, sa respiration se ralentit considérablement et des bâillements spasmodiques annoncent la fin prochaine. On lui injecte alors lentement par la veine jugulaire 40 centimètres cubes d'une émulsion globulaire renfermant les globules lavés de son propre sang défibriné. Pendant la transfusion la respiration reprend avec un rythme plus normal; l'animal se restaure peu à peu, mais demeure faible et somnolent. 2 décembre, poids, 2 100 grammes. L'animal paraît complètement remis; il présente cependant une paralysie faciale à droite, et du nystagmus. Cette paralysie faciale s'atténue les jours suivants, et elle est à peine reconnaissable le 24 décembre. A ce moment l'animal pèse 2 390 grammes et ses globules rouges atteignent 4 800 000.

De toutes ces expériences se dégagent les conclusions suivantes :

1° *Sort de l'animal transfusé.* — Lorsqu'on retire à un lapin une quantité de sang telle que la survie soit impossible, même après transfusion de sérum artificiel, on peut restaurer l'animal en lui injectant dans les vaisseaux des *globules rouges purs;* c'est-à-dire débarrassés complètement du sérum interstitiel, et émulsionnés dans une solution saline isotonique (que ces globules proviennent du propre sang de l'animal, ou du sang d'un autre lapin). Après la transfusion l'animal présente régulièrement pendant quelques heures un ralentissement notable de la respiration et de la somnolence, mais il revient assez vite à l'état normal. Immédiatement après la transfusion, la température baisse légèrement, s'élève ensuite de 1° environ au-dessus de la normale, et au bout de quelques heures redescend à sa valeur physiologique. Dans les jours qui suivent, l'animal se trouve en parfait état de santé, et augmente régulièrement de poids. (Dans toutes mes expériences, les lapins transfusés ont engraissé, et quelques-uns dans une forte mesure. Cet engraissement pourrait être une des conséquences de la transfusion qui aurait augmenté l'appétit; mais il s'explique aussi par le fait que les animaux opérés étaient parfaitement bien nourris.)

2° *Modifications du sang produites par la transfusion.* — Après la première saignée suivie de transfusion d'eau salée,

le sang est déjà très appauvri en matières albuminoïdes (le caillot que donne ce sang dilué est petit et nage dans un sérum clair, abondant; il n'entre que pour pour 20 p. 100 dans la masse du sang, tandis que normalement, après l'expression complète du sérum, le caillot représente 50 p. 100 de la masse sanguine). Après la 2e saignée et la transfusion de l'émulsion globulaire, le plasma est naturellement encore plus pauvre en protéiques, mais il contient cependant assez de fibrinogène pour fournir un coagulum compact, lorsque l'animal est saigné aussitôt après la transfusion; la coagulation s'opère seulement avec un peu plus de lenteur qu'à l'état normal. Le sang possède encore assez de plasticité pour qu'aucun suintement ne se produise par la plaie du cou; il n'y a jamais d'hémorragie secondaire.

Les globules rouges du sang lavé en suspension dans l'eau salée, perdent leur forme normale; ils deviennent sphériques et leur surface se hérisse d'épines. Dès qu'ils sont réintroduits dans les vaisseaux, ils reprennent instantanément leur forme discoïde normale. La quantité de plasma circulant est donc encore suffisante pour rétablir les conditions physiques qui commandent la forme des globules.

Quant au sort ultérieur des hématies injectées, je ne crois pas admissible que les globules lavés soient des éléments morts ou frappés à mort par les opérations du lavage. Jamais on ne constate une destruction massive de ces globules, capable d'amener la diffusion de l'hémoglobine dans le plasma et l'hémoglobinurie, ainsi que cela se passe lorsqu'on transfuse des hématies de sang étranger.

L'urine des animaux transfusés reste normale; elle est à peine un peu plus colorée les premiers jours, et elle ne contient point d'albumine.

La destruction des globules est assez lente pour être compensée au fur et à mesure par la formation des globules nouveaux. Si la quantité de globules transfusée est inférieure à la quantité enlevée, le relèvement du taux globulaire commence aussitôt après la transfusion, et le niveau normal est atteint en quelques jours. Si la transfusion compense à peu près exactement la perte globulaire, tout en laissant le

nombre des hématies légèrement inférieur à la normale, on peut voir pendant quelque temps le nombre des globules osciller autour du chiffre initial, sans jamais tomber beaucoup au-dessous, et au bout d'une quinzaine de jours monter à sa valeur normale. Ainsi dans l'expérience IX, le nombre des globules après transfusion étant de 4 730 000, on le voit osciller pendant longtemps entre 4 et 5 millions, sans tomber toutefois au-dessous de 4 200 000, pour se fixer, au bout de 18 jours, au-dessous de 5 millions. Ces oscillations du taux globulaire après la transfusion, sont considérables dans cette expérience, car, par exemple, on trouve pour trois jours consécutifs 4 200 000, 5 120 000 et 4 390 000 : et on pourrait être tenté d'attribuer cette instabilité à une fragilité particulière des globules injectés, dont la destruction par à-coups ne serait pas exactement compensée au moment même par une néoformation équivalente d'hématies; on pourrait penser à une sorte de déséquilibration de l'hématopoièse.

Cependant cette supposition, très légitime, perd beaucoup de sa valeur, si l'on considère que chez le lapin le nombre des globules est extrêmement variable. Lorsqu'on fait la numération sur une série de lapins tous bien portants et bien nourris, on trouve chez les uns de 5 à 6 millions et chez d'autres à peine plus de 4 millions de globules; et. sur un même animal, on peut voir le nombre des hématies subir d'un jour à l'autre des fluctuations considérables, ce qui doit tenir aux grandes variations de la masse sanguine chez cet animal. Ainsi chez un lapin mâle de 2 600 grammes, superbe animal, très vigoureux et bien portant, je compte un jour 5 500 000 globules; deux jours après 4 910 000, et le jour suivant 4 330 000.

Il est donc possible que chez l'animal de l'expérience IX, les globules transfusés aient présenté une fragilité particulière et se soient détruits plus rapidement que ne l'auraient fait des globules normaux; mais cela ne découle pas forcément des numérations; en tous cas, il est inadmissible, à mon sens, que toute la masse des globules transfusés ait subi une destruction rapide.

D'un autre côté, si l'on compare la rapidité avec laquelle se fait le retour au taux globulaire normal chez un lapin transfusé de globules lavés et chez un autre simplement transfusé d'eau salée, on n'aperçoit guère de différence. Ainsi chez un lapin de 2 380 grammes auquel on retira 70cc. de sang, remplacés immédiatement par 70cc. d'eau salée, le nombre des globules était tombé à 3 220 000. Il fallut 23 jours pour que ce nombre remontât à 4 800 000.

Si l'on compare maintenant avec l'expérience VI, on voit qu'après une saignée bien plus copieuse, la transfusion de sang lavé ayant amené le nombre des hématies à 3 240 000, on peut compter après 25 jours 4 440 000 globules et 6 millions au bout d'un mois.

Les globules du sang défibriné, dépouillés de leur sérum par des lavages répétés à l'eau salée et à la température de la chambre, conservent donc, à mon avis, leur vitalité, et réintroduits dans les vaisseaux d'un animal de même espèce, ils accomplissent leur fonction pendant longtemps avant de se détruire; quelques-uns devenus peut-être plus fragiles, disparaissent plus ou moins vite dans le corps du transfusé, mais ceux-là ne sont qu'en minorité. Même dans le cas où les globules ont été exprimés d'un caillot et libérés du stroma de fibrine par malaxation et lavages dans l'eau salée, ils ont conservé leurs propriétés physiologiques, et la coagulation n'a pas modifié grandement leur résistance, du moins pour la plupart d'entre eux.

Après la transfusion des globules lavés, on constate, pendant 5 ou 6 jours, une augmentation notable du nombre des globules blancs. Cette hyperleucocytose n'est cependant pas spéciale à ce mode de transfusion, car on l'observe également chez les animaux simplement transfusés d'eau salée après hémorragie. Pour ce qui concerne la teneur en hémoglobine du sang des transfusés, la comparaison au colorimètre avec le sang d'animaux normaux montre qu'elle suit assez fidèlement la courbe du nombre des globules; je n'ai vu dans aucun cas une disproportion marquée entre le nombre des globules et le pouvoir colorant du sang.

C. — *Transfusion de globules lavés, après hémorragie, chez le chien.*

Chez le chien, les globules présentent cette particularité qu'ils s'altèrent promptement dans le sang défibriné, et se conservent mieux dans l'eau salée, comme s'il existait dans le sérum de cet animal une auto-hémolysine. Pour ce motif, il était intéressant de rechercher si les résultats de la transfusion des globules lavés seraient les mêmes chez le chien que chez le lapin.

Il n'y eut rien de changé dans la technique de l'expérience. On sait que les chiens peuvent survivre après une perte de sang atteignant 1/20 du poids du corps, lorsqu'on leur transfuse du sérum artificiel. Il importait donc de pousser l'hémorragie au delà de ces limites, et c'est ce qui fut réalisé, comme chez le lapin, par deux saignées consécutives, la première étant compensée par la transfusion d'une quantité égale d'eau salée.

Exp. XIII. — Chien de 14 kilogrammes. 18 décembre 1901, 1re saignée de 550 centimètres cubes (1/25,4 du poids du corps) suivie immédiatement de la transfusion d'une quantité égale d'eau salée. Une heure après, 2e saignée de 340 centimètres cubes jusqu'à mort imminente.

Transfusion de 500 centimètres cubes d'une émulsion globulaire dans l'eau salée, renfermant les globules lavés de 400 centimètres cubes de sang d'un autre chien.

L'animal est bien restauré. Aussitôt après la transfusion, les globules ont repris dans les vaisseaux leur aspect discoïde normal, alors qu'ils sont sphériques et épineux dans le liquide d'injection. Les jours suivants l'animal est très bien portant, mange avec grand appétit et augmente rapidement de poids. L'urine reste constamment normale.

La numération des globules donne dans les trois premiers jours de grandes différences dues manifestement à l'oscillation de la partie liquide du sang. En effet, le lendemain on trouva 5 millions de globules et le surlendemain seulement 3 millions. Il est clair que le sang a dû se concentrer fortement dans les premières heures après la transfusion, et se diluer ensuite, lorsque l'animal a recommencé à se nourrir. Le 3e jour, l'équilibre est rétabli avec 4 320 000 globules, et à partir de ce moment, on a :

DATES	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS	OBSERVATIONS
25 déc. 1901 . .	4 580 000	12 000	Poids de l'animal 14 kilogrammes.
28 — . .	3 960 000	17 600	
30 — . .	3 840 000	20 000	
1er janv. 1902. .	4 470 000	13 200	
2 — . .	4 560 000	7 200	L'animal engraisse. Poids 16 kilog.
4 — . .	5 300 000	20 000	Hémoglobine 11 p. 100.
6 — . .	6 000 000	20 400	
8 — . .	5 430 000	9 600	
10 — . .	5 500 000	16 800	
13 — . .	5 300 000	13 200	Poids de l'animal 16 kilog. 500.
16 — . .	4 890 000	18 000	
18 — . .	6 070 000	6 000	
20 — . .	5 430 000	10 800	
22 — . .	5 330 000	6 000	
25 — . .	6 000 000	10 800	
26 — . .	6 030 000	24 000	Poids de l'animal 17 kilogrammes.
10 fév. 1902 . .	6 660 000	13 200	Poids de l'animal 18 kilogrammes

Dans cette expérience, la quantité des globules transfusée était notablement inférieure à la quantité enlevée. Mais en voici deux autres où le nombre des globules fut rétabli à peu près à sa valeur physiologique.

Exp. XIV. — 4 janvier 1902. Chien de 6 220 grammes. Globules rouges 5 710 000. 1re saignée de 340 centimètres cubes (1/18e du poids du corps). Transfusion d'une égale quantité d'eau salée. Une heure et demie après, 2e saignée de 170 centimètres cubes (cette saignée est poussée aussi loin que possible; l'animal à la fin est inerte et ne respire plus; le cœur n'a plus que quelques faibles et rares pulsations). Transfusion de 260 centimètres cubes d'une émulsion globulaire concentrée (7 560 000 globules par millimètre cube) provenant du sang d'un autre chien. L'animal se ranime pendant la transfusion, et délié aussitôt après paraît bien restauré. Le lendemain est en très bon état, et mange avec appétit.

DATES	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS	OBSERVATIONS
6 janv. 1902. .	5 260 000	24 000	Hémoglobine 16 p. 100.
8 — . .	4 500 000	12 000	
10 — . .	4 500 000	7 200	Poids de l'animal 7 kilogrammes.
12 — . .	3 940 000	26 400	
14 — . .	4 590 000	12 000	

DATES	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS	OBSERVATIONS
16 janv. 1902. .	5 280 000	27 600	Hémoglobine 11 p. 100.
17 — . .	5 790 000	20 400	
19 — . .	5 080 000	7 200	
21 — . .	5 300 000	10 800	
23 — . .	5 370 000	18 000	
25 — . .	5 520 000	13 200	Poids de l'animal 7 kilogrammes.
28 — . .	6 310 000	13 200	
31 — . .	6 780 000	12 000	

Urine constamment normale.

Dans cette autre expérience (exp. XV), la première saignée fut suivie, comme la seconde, de la transfusion d'une émulsion globulaire de richesse normale en globules. Il en résulte que le nombre des globules ne fut pas sensiblement modifié dans le corps de l'animal, et que celui-ci, mieux restauré que par une simple transfusion d'eau salée, après la première hémorragie, fournit à la seconde saignée une plus grande quantité de sang. Mais le sang de la deuxième saignée contenait, il est vrai, un mélange des propres globules de l'animal et des globules étrangers, de telle sorte qu'en définitive la perte en globules ne fut peut-être pas plus grande dans ce cas que dans l'expérience précédente.

Exp. XV. — 31 décembre 1901. Chien de 8 kilogrammes. Globules rouges 6 060 000. Saignée de 425 centimètres cubes (18,8 du poids du corps). Transfusion de 425 centimètres cubes d'une émulsion de globules lavés provenant d'un autre chien. Une demi-heure après 2e saignée de 350 centimètres cubes suivie de la transfusion d'une égale quantité de la même émulsion globulaire. L'animal est bien restauré; le lendemain est en bonne santé et mange avec appétit.

DATES	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS	OBSERVATIONS
1er janv. 1902 .	6 700 000	30 000	
2 — . .	6 090 000	18 000	
4 — . .	6 840 000	24 000	
6 — . .	5 000 000	13 600	
7 — . .	5 880 000	13 200	Hémoglobine 12 p. 100.
9 — . .	5 640 000	22 800	Poids de l'animal 8 kilog. 500.
11 — . .	5 500 000	15 600	Hémoglobine 13 p. 100.
13 — . .	5 820 000	15 000	

DATES	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS	OBSERVATIONS
16 janv. 1902. .	5 700 000	20 400	Poids de l'animal 9 kilogrammes.
18 — . .	6 030 000	7 200	
20 — . .	5 730 000	18 000	
22 — . .	6 350 000	12 000	
25 — . .	6 660 000	13 000	
10 fév. 1902 . .	5 930 000	7 200	Poids de l'animal 8 kilogrammes.

Urine constamment normale.

Peut-on utiliser pour la transfusion chez le chien, comme chez le lapin, des globules provenant du sang coagulé?

Exp. XVI. — Chien de 6 200 grammes. Saigné le 19 décembre 1901, de 300 centimètres cubes (20,6 du poids du corps). A la fin de l'hémorragie syncope respiratoire; on transfuse alors 350 centimètres cubes d'une émulsion globulaire obtenue en malaxant dans l'eau salée un caillot provenant d'une saignée pratiquée sur un autre chien. Ce caillot contenait les globules de 550 centimètres cubes de sang; il avait été abandonné pendant 24 heures à la température du laboratoire (15°-17° C.). On en libéra la plus grande partie des globules par écrasement dans de l'eau salée; mais beaucoup d'hématies furent détruites; les premières eaux de lavage étaient très colorées par l'hémoglobine, et il fallut un grand nombre de centrifugations et de lavages pour avoir les globules en suspension dans un liquide dépourvu d'hémoglobine. L'émulsion globulaire fut filtrée sur papier avant d'être employée.

L'animal est parfaitement restauré, et mis en présence de sa nourriture aussitôt après la transfusion, il mange de bon appétit.

DATES	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS	OBSERVATIONS
20 déc. 1901. .	6 300 000	»	
22 — . .	5 070 000	»	Poids de l'animal 7 kilogrammes.
25 — . .	4 950 000	10 000	Urine normale.
29 — . .	6 240 000	20 000	

Malheureusement à cette date survint une hémorragie secondaire par la plaie qui fit perdre environ 150 centimètres cubes de sang, avant qu'on ait eu le temps de poser une ligature sur l'artère. Le nombre des globules tomba à 3 millions. Malgré cet accident, l'animal survécut, refit peu à peu ses globules, si bien que le 17 janvier on en comptait 4 650 000, et dans la suite il redevint absolument normal.

Exp. XVII. — Chien de 4 300 grammes. 29 décembre 1901. Saignée

de 227 centimètres cubes (18,9 du poids du corps) jusqu'à syncope respiratoire. Transfusion de 225 centimètres cubes d'une émulsion globulaire provenant du lavage d'un caillot fourni par un autre chien (caillot de 240 centimètres cubes de sang abandonné depuis la veille à la température du laboratoire; sérum très coloré, premières eaux de lavages fortement teintées par l'hémoglobine).

L'animal est parfaitement restauré, et se met à manger aussitôt après. Globules rouges avant la transfusion 6 060 000. Après, 5 610 000.

DATES	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS	OBSERVATIONS
31 déc. 1901. .	5 710 000	»	
1er janv. 1902. .	4 050 000	27 600	
2 — . .	4 740 000	13 200	La plaie du cou s'est ouverte et suppure.
3 — . .	4 600 000	12 800	Poids de l'animal 4 kilog. 800.
5 — . .	4 900 000	30 400	
7 — . .	5 200 000	22 800	
9 — . .	5 790 000	39 600	Poids de l'animal 4 kilog. 900.
11 — . .	5 400 000	24 000	
13 — . .	5 310 000	18 000	Plaie presque complètem. cicatrisée.
14 — . .	5 640 000	10 800	Hémoglobine 13 p. 100.
16 — . .	6 060 000	10 800	Poids de l'animal 5 kilog. 130.
20 — . .	6 420 000	18 000	Poids de l'animal 5 kilog. 300.
25 — . .	6 270 000	18 000	
29 — . .	6 030 000	6 000	Poids de l'animal 5 kilog. 200.

L'animal, tenu en observation pendant plus de 2 mois encore, ne cessa point d'être très bien portant.

On peut se demander à quel taux tombent les matières albuminoïdes du plasma après ces transfusions, et en combien de temps le niveau normal se rétablit. L'expérience suivante peut en donner une idée.

Exp. XVIII. — Chien de 14 kilogrammes. 7 janvier 1902. Saignée de 710 centimètres cubes (19e du poids du corps). Transfusé de 700 centimètres cubes d'eau salée. Une heure après, 2e saignée de 500 centimètres cubes, suivie d'une transfusion de 500 centimètres cubes de sang de chien lavé (sang d'un autre chien). On prélève trois échantillons de sang de 50 centimètres cubes pour l'analyse, l'un avant la première saignée, le 2e après la transfusion d'eau salée; le 3e après la transfusion des globules. On les abandonne tous trois à la coagulation et, au bout de 24 heures, on en sépare le sérum dont on dose l'albumine :

	Sérum.	Sérum p. 100 de sang.	Albumine (sèche) p. 100 de sérum.	OBSERVATIONS
1er échantillon.	18 cc.	36	7,33	
2e —	27 cc.	54	3,75	Coagulat. encore rapide. Caillot compact.
3e —	16 cc.	32	2,71	Coagulation lente. Coagulum mou.

9 janvier. L'animal va très bien. Globules rouges, 4 440 000. On lui prélève un échantillon de sang pour le dosage de l'albumine du sérum; on en fait de même le 11, le 15 et le 20. En voici les résultats :

DATES	Volume de sang retiré.	Sérum exprimé par le caillot.	Sérum p. 100 de sang.	Albumine p. 100 de sérum.	Nombre de globules rouges.
9 janvier	28 cc.	12 cc.5	44,6	4,40	4 440 000
11 —	39 cc.	17 cc.	43,5	4,78	4 300 000
15 —	50 cc.	26 cc.	52,0	5,91	»
20 —	31 cc.	15 cc.	48,3	6,48	»

Malgré ces saignées multiples, l'animal demeure en bonne santé et survit.

Ces expériences montrent donc que le chien, comme le lapin, est ranimé par une transfusion de globules lavés après des hémorragies où la simple transfusion de sérum artificiel aurait échoué. Aussitôt après la transfusion, le chien paraît même mieux restauré que le lapin; il ne présente pas notamment de somnolence, mais semble revenir presque complètement à l'état normal. Cette restauration toutefois est incomplète si l'anémie a été trop longtemps prolongée vers la fin de l'hémorragie, lorsque le sang ne coule plus que goutte à goutte, de telle sorte que les centres nerveux ne puissent plus récupérer leur irritabilité. C'est pourquoi, il importe, pour réussir l'expérience, de ne pas chercher à obtenir le maximum de sang en une seule fois, mais de procéder, comme je l'ai fait, par deux saignées successives.

Dans la suite les animaux demeurent en bonne santé; ils mangent avec grand appétit et engraissent. Un de nos transfusés, dont l'observation n'a pas été rapportée plus haut, succomba le vingtième jour. A l'autopsie, on trouva les poumons œdémateux et remplis d'infarctus. Le poumon gauche était même totalement splénisé. Avant la mort, on

préleva un échantillon de sang; ce sang se coagula normalement et fournit un sérum limpide, non coloré par l'hémoglobine, et qui ne possédait aucune propriété agglutinante, ni lysinante sur les propres globules de l'animal ni sur ceux d'un autre chien. La mort de cet animal me paraît donc accidentelle.

Pour ce qui concerne les globules transfusés, on voit d'abord qu'ils récupèrent instantanément dans le corps de l'animal leur forme discoïde. Dans la suite, il paraît s'en détruire un nombre plus ou moins grand suivant les cas; il y a sous ce rapport une certaine variabilité dans les résultats; mais on peut affirmer qu'il ne se produit jamais une destruction massive de globules, même lorsque ceux-ci ont été pris dans un caillot; le sérum ne se teinte jamais d'hémoglobine, et on n'observe point d'hémoglobinurie; l'urine est seulement un peu plus colorée les premiers jours. L'animal ne réagit certainement pas par la formation d'une hémolysine, comme cela se passe quand on injecte des globules d'espèce étrangère; son sérum prélevé à différents moments après la transfusion ne présente pas de pouvoir agglutinant et lysinant, pour les globules du chien, plus fort que le sérum normal.

La chute globulaire dans les quelques jours qui suivent la transfusion n'est guère de plus de un million[1]. Elle dépend d'ailleurs du nombre des globules transfusés. Si, comme dans l'expérience XIII, le nombre des globules après la transfusion n'est que 4 millions, la chute n'est que de 500 000; si, au point de départ, il y a 5 millions de globules (exp. XIV), le niveau tombe à 4 millions. Si enfin le niveau initial est supérieur à 6 millions, soit 6 700 000 comme

1. Un chien cependant, dont l'observation n'a pas été rapportée plus haut, fit exception. C'était un chien de 4800 grammes qui fut saigné de 210 centimètres cubes (22,8 du poids du corps), et transfusé de globules lavés, de telle sorte que l'on comptait chez lui dans les premiers jours après la transfusion 5 160 000 globules. En douze jours, ce nombre tomba à 2 600 000. Mais ce qui prouve qu'il s'agissait ici d'un cas exceptionnel, c'est que le nombre des globules resta pendant plus d'un mois à ce chiffre inférieur, et que quatre mois après il n'était encore que de 3 000 000. Néanmoins cet animal finit par se remettre de son anémie chronique et il est actuellement vivant et bien portant sept mois après la transfusion.

dans l'expérience XV, il s'abaisse consécutivement à 5 millions. Ce minimum se produit du 7e au 12e jour, et à partir de ce moment le niveau globulaire remonte rapidement vers la normale.

Le nombre des globules blancs augmente un peu après la transfusion, puis s'abaisse et présente de grandes variations d'un jour à l'autre, comme cela se montre normalement chez le chien. La richesse du sang en hémoglobine paraît, d'une manière générale, en rapport étroit avec la richesse en globules.

Les matières albuminoïdes du plasma se reconstituent peu à peu après la transfusion, et le retour au taux normal demande un temps assez long. Ainsi dans l'expérience XVIII, la teneur en albumine du sérum étant tombée de 7,33 p. 100 à 2,71 p. 100, après les saignées-transfusions, n'arrivait encore qu'à 6,48 p. 100, 12 jours plus tard.

D. — *Comparaison entre la transfusion de globules lavés et la transfusion du sang défibriné.*

On sait par les expériences de différents auteurs que la transfusion du sang défibriné après les hémorragies expose à des accidents graves, et peut même causer la mort si la quantité de sang transfusée est assez considérable. Il se produit alors des coagulations intra-vasculaires, des stases sanguines dans les capillaires, des infarctus dans différents organes.

J'ai cru bon cependant de m'assurer, par des expériences comparatives chez le lapin, si la transfusion des globules lavés présentait un avantage réel sur la transfusion du sang défibriné.

Exp. XIX. — Lapin de 2400 grammes. Saignée de 80 centimètres cubes suivie de transfusion de 80 centimètres cubes d'eau salée. Quelques minutes après, 2e saignée de 45 centimètres cubes. Convulsions violentes. Arrêt de la respiration et disparition du réflexe cornéen. Sans perdre de temps, on transfuse du sang défibriné provenant d'un autre lapin et filtré au préalable sur papier. Dès les premiers centimètres cubes les mouvements respiratoires et les réflexes reparaissent, l'animal se restaure. On injecte 50 centimètres cubes. Alors tout d'un

coup, l'animal est pris de convulsions et meurt. Autopsie immédiate. Cœur présente encore quelques faibles contractions; sang fluide dans ses cavités. On trouve seulement un petit caillot dans la veine cave inférieure au-dessus du diaphragme. Pas d'infarctus dans les poumons, non plus que dans les autres organes.

Cette expérience, ainsi qu'une autre exactement semblable que je me borne à mentionner, montre par conséquent déjà que la transfusion du sang défibriné, après une hémorragie abondante, peut amener la mort sur la table d'expérience, alors que, dans les mêmes conditions, la transfusion de globules lavés restaure régulièrement l'animal. La cause de la mort est assez obscure; quoi qu'il en soit, le sang défibriné a une toxicité évidente, même quand il provient d'un animal de même espèce. La transfusion du propre sang défibriné de l'animal est également mortelle, lorsqu'elle est faite pour compenser une abondante perte de sang, par exemple :

Exp. XX. — Lapin de 2200 grammes. Saigné de 75 centimètres cubes et transfusé d'autant de sérum artificiel. Deux heures après, saigné de 60 centimètres cubes jusqu'à syncope. Transfusé de son propre sang défibriné, filtré sur papier. Pendant la transfusion l'animal revient à lui; on lui injecte par la jugulaire 60 centimètres cubes. A la fin de l'injection, l'animal paraît restauré. Mais brusquement, au bout de trois minutes environ, il est pris de convulsions, pousse des cris et meurt. Autopsie immédiate. Sang fluide dans le cœur et les gros vaisseaux. Pas de caillots apparents ni dans la veine cave, ni dans la veine porte. Le cœur continue à battre. Le cerveau et le bulbe ne montrent rien d'anormal. Poumons sains; pas de congestion, pas d'infarctus. Cause de la mort?

La mort n'est pas toujours aussi prompte après la transfusion du sang défibriné; dans une expérience semblable à la précédente, un lapin ne succomba qu'au bout de quelques heures. Enfin un autre lapin survécut après avoir présenté seulement quelques accidents passagers (convulsions et dyspnée) aussitôt après l'injection. La survie est d'ailleurs la règle, lorsque la transfusion du sang défibriné est faite, même à forte dose, après une hémorragie non mortelle. Cependant il y a des exceptions; ainsi un lapin de 2 kilogrammes, saigné de 65 centimètres cubes, succomba sur la table pour une

injection de 20 centimètres cubes seulement de sang défibriné.

On trouve donc une certaine variabilité dans les résultats, lorsqu'on étudie la toxicité du sang défibriné; mais, ce qui ressort des expériences, c'est le danger qu'une telle transfusion fait courir à un animal privé au préalable de la plus grande partie de son sang, et l'innocuité dans les mêmes conditions de la transfusion de globules lavés en émulsion dans un sérum artificiel.

II. — TRANSFUSION DE GLOBULES LAVÉS PROVENANT D'UN ANIMAL D'ESPÈCE ÉTRANGÈRE

Dans la toxicité du sang défibriné provenant d'un animal d'espèce étrangère, il ne paraît pas qu'on ait séparé jusqu'ici, d'une manière suffisante, la toxicité du sérum de celle des globules. Pour certains sangs et certains animaux, la toxicité du sang défibriné est telle qu'il suffit de quelques centimètres cubes en injection intra-veineuse pour amener la mort sur la table par coagulation intravasculaire, alors que l'on peut injecter une quantité considérable de globules purs sans amener aucun accident immédiat. Ainsi se comporte le lapin vis-à-vis du sang de chien. Dans ces cas, la toxicité du sang revient presque intégralement au sérum.

La toxicité des globules purs paraît se rapporter presque exclusivement aux phénomènes d'agglutination et de dissolution que subissent ces éléments sous l'action des agglutinines et lysines du sang des transfusés; car il est facile de voir que les animaux qui normalement fournissent un sérum très agglutinant et très hémolytique pour les globules étrangers succombent rapidement quand on leur transfuse ces globules. Ainsi, le chien dont le sérum est fortement hémolytique pour la plupart des globules d'espèces étrangères, telles que : bœuf, mouton, lapin, etc., meurt rapidement après la transfusion d'une quantité un peu importante de ces globules, en présentant les accidents dus à la dissolution globulaire (passage de l'hémoglobine dans le plasma, hémoglobinurie, embolies de stromas dans les capillaires).

Mais chez un animal dont le sérum n'agglutine ni ne détruit *in vitro* les hématies étrangères, on peut supposer qu'une transfusion de tels globules purs doit être possible. C'est effectivement ce que l'on observe chez le lapin. Le sérum de cet animal ne présente pas la même nocivité pour tous les globules étrangers. Il agglutine et détruit à la longue ceux de porc, de cheval, d'homme. Il altère à peine ceux de bœuf et surtout de chien. Aussi la transfusion, après hémorragie, d'une émulsion de ces divers globules lavés dans l'eau salée donne-t-elle des résultats différents, suivant l'espèce de l'hématie. Avec les globules de porc, de cheval ou d'homme la mort par asphyxie arrive rapidement après la transfusion, et à l'autopsie on trouve les poumons remplis d'infarctus. Il en va tout autrement avec les globules de chien, et l'expérience suivante, prise entre plusieurs, suffira pour mettre en évidence les phénomènes qui se passent dans ce cas.

Exp. XXI. — 1er novembre 1901. Lapin de 2300 grammes. Saignée de 70 centimètres cubes. Transfusion d'eau salée. Une heure après 2e saignée de 50 centimètres cubes poussée jusqu'à arrêt de la respiration et disparition des réflexes. Transfusion d'une émulsion de globules lavés provenant de 50 centimètres cubes de sang de chien. Dès le commencement de la transfusion l'animal revient à la vie; délié, il paraît restauré, quoique, comme toujours dans ces cas, dyspnéique et somnolent.

DATES	POIDS DE L'ANIMAL	GLOBULES BLANCS	OBSERVATIONS
2 nov. 1901. .	2330	3 000 000	Urine normale.
4 — . .	2430	»	Urine normale.
5 — . .	2350	1 380 000	Forte hémoglobinurie.
6 — . .	2260	»	Urine noirâtre.
7 — . .	»	2 500 000	Urine jaune foncé. Dépôt abondant de cristaux jaunes.
9 — . .	2290	2 720 000	Animal vif et bien portant. Urine redevenue normale.
11 — . .	2190	3 700 000	
16 — . .	2430	3 270 000	
25 — . .	2250	4 800 000	

L'observation cesse le 21 décembre, l'animal étant très bien portant.

Dans toutes les expériences du même genre, le résultat a été le même. Les globules injectés ne se détruisent pas immédiatement dans le corps de l'animal; c'est seulement 4 jours après, que l'hémolyse a lieu, et elle est complète en 24 à 48 heures. Alors tous les globules transfusés sont dissous en masse, et l'animal se trouve réduit à ses propres globules; l'hémoglobinurie est intense pendant le même temps, et les jours suivants l'animal élimine un pigment jaune foncé abondant, en solution dans l'urine ou sous forme de cristaux sphériques le plus souvent couplés deux par deux; ceux-ci ont la forme des cristaux de carbonate de chaux, et le pigment jaune qui les teint doit être la bilirubine.

L'animal après la transfusion est restauré, et pendant les premiers jours, alors que les globules injectés circulent encore intacts dans les vaisseaux, il paraît en bon état; mais le moment critique est celui où se produit l'hémolyse. La survie ou la mort dépendent du nombre des globules restants après l'hémorragie, et du nombre des globules transfusés. Si la perte de sang causée par les saignées a été trop grande, de telle sorte qu'il ne reste plus, après que s'est effectuée l'hémolyse, une quantité suffisante de globules en circulation, l'animal peut mourir par manque de globules; d'autre part, et telle est la cause principale de la mort, si la quantité de globules étrangers transfusée a été trop considérable, le torrent circulatoire s'encombre, au moment de l'hémolyse, des produits de destruction des hématies, les poumons se remplissent d'infarctus et l'animal meurt d'asphyxie.

Mais lorsque la quantité de globules de chien injectés au lapin, après une hémorragie mortelle, reste dans certaines limites, l'animal est sauvé par la transfusion ; car il n'est pas fortement éprouvé par l'hémolyse, et avant que celle-ci ne se produise, il a eu le temps de se remettre de l'hémorragie et peut-être de refaire un certain nombre de globules neufs.

Il ne me paraît pas douteux que les globules de chien lavés, transfusés au lapin, vivent dans le corps de cet animal et y accomplissent leur fonction physiologique, tant que la

réaction hémolytique ne s'est pas produite. Mais, vers le quatrième jour, le sérum de l'animal étant devenu hémolytique, toute la masse des globules injectés est détruite d'un seul coup, en très peu de temps, et de là vient le danger de cette transfusion, lorsque la quantité de ces globules est trop forte. Si l'animal survit, son sérum devient alors fortement agglutinant et dissolvant pour les globules de chien; et si on lui transfuse de nouveau des globules lavés de chien, on détermine une hémoglobinurie immédiate, et, suivant la dose, la mort sur la table par agglutination intravasculaire des globules injectés.

Théoriquement donc, si l'on parvenait par un moyen quelconque à empêcher cette réaction hémolytique après la transfusion, ou du moins à la retarder et à l'espacer sur un certain nombre de jours, la crise hémolytique passerait inaperçue, et le problème de la transfusion du sang étranger serait résolu pour le lapin. Un tel résultat pourrait peut-être s'obtenir à l'aide de sérums antihémolytiques ; c'est ce que je me propose de rechercher ultérieurement.

La question de la transfusion du sang étranger est cependant plus complexe qu'elle ne le paraît d'après ce qui vient d'être dit. Il ne suffit pas en effet que le sérum normal du transfusé respecte les globules étrangers (c'est-à-dire ne les agglutine ni ne les dissolve dans les premiers jours), pour que ces globules puissent servir à restaurer l'animal épuisé par une hémorragie. Ainsi, chez le lapin, ce qu'on obtient avec les globules de chien ne peut être réalisé avec les globules de bœuf lavés, quoique le sérum de lapin ne soit ni agglutinant, ni globulicide pour les hématies de bœuf. Les lapins copieusement saignés et transfusés de globules de bœuf, ne sont même pas restaurés momentanément, et meurent bien avant que l'hémolyse ait eu le temps de s'effectuer ; à l'autopsie on ne découvre du reste pas la cause de la mort ; il n'y a pas d'agglutination évidente et point d'infarctus pulmonaires.

Cette expérience prouve qu'il ne suffirait pas, pour se permettre d'injecter une grande quantité de globules étrangers chez l'homme, de constater que ces globules ne sont ni

agglutinés ni détruits par le sérum humain. Cette dernière condition n'en serait cependant pas moins essentielle, et, à ce point de vue, on peut constater, en déposant dans du sérum humain diverses espèces de globules, qu'on ne doit point songer à transfuser à l'homme les globules du mouton, du cheval, du chien ou du porc; mais que peut-être ceux du bœuf seraient mieux tolérés.

Conclusion générale. — La transfusion des globules rouges purs, débarrassés du sérum par des lavages à l'eau salée, restaure et sauve les animaux, après les hémorragies mortelles, dans les cas où la transfusion du sérum artificiel échouerait, et où celle du sang défibriné serait dangereuse; les globules transfusés paraissent survivre un temps assez long dans le corps du transfusé, et ne se détruire que graduellement, lorsqu'ils proviennent d'un animal de même espèce. Lorsque la transfusion est faite avec certains globules étrangers pour lesquels le sérum du transfusé n'est pas toxique (globules du chien pour le lapin), la restauration de l'animal s'obtient également, mais la survie des hématies n'est pas de longue durée, parce que le sérum du transfusé ne tarde pas à devenir globulicide. Le sort de l'animal dépend alors de la quantité de globules étrangers injectés et de l'intensité de la réaction hémolytique.

III

RECHERCHES CLINIQUES SUR L'ÉLIMINATION DE L'ÉTHER PAR LES POUMONS

PAR

Ch. ACHARD et Léopold LÉVI

L'exploration clinique de l'appareil respiratoire se fait à peu près exclusivement par les méthodes très simples du palper, de la percussion et de l'auscultation. Les signes physiques recueillis ainsi donnent des renseignements fort précieux sans doute, mais dont la signification est d'ordre anatomique et non physiologique. Ils permettent d'apprécier l'état matériel du parenchyme pulmonaire, des bronches et des plèvres, mais non pas la manière dont cet ensemble d'organes assure l'échange des gaz entre l'air extérieur et le sang. L'exploration physiologique de cet appareil chez l'homme est encore à peu près réduite à l'estimation graphique du rythme respiratoire à l'aide de divers instruments enregistreurs, et à la mesure de la ventilation pulmonaire, qui se fait au moyen de la spirométrie et qui indique la quantité de gaz circulant dans l'arbre aérien en un temps donné.

Quant à la qualité des échanges gazeux qui s'accomplissent à travers le parenchyme pulmonaire, elle n'a guère été étudiée, chez l'homme malade, que par l'analyse de l'acide carbonique exhalé, dont le rapport à l'oxygène fournit le quotient respiratoire. Or ce chimisme respiratoire, dont l'étude est d'un très haut intérêt, donne des indications sur

la nutrition générale, bien plus que sur le rôle propre de l'appareil respiratoire dans les échanges gazeux.

Ces échanges comprennent deux termes : l'absorption et l'élimination par le poumon. L'absorption de l'air n'a pas grand intérêt clinique. Quant à l'élimination, elle a lieu non seulement pour l'eau et l'acide carbonique, qui sont les produits de la respiration normale, mais encore pour d'autres corps volatils, même à l'état de santé.

Ainsi l'alcool ingéré s'échappe en partie par cette voie. Il est vraisemblable qu'une certaine proportion de l'hydrogène sulfuré du tube digestif peut également s'éliminer par le poumon. Expérimentalement l'élimination pulmonaire de l'hydrogène sulfuré est facile à démontrer, et même MM. Roger et Garnier ont songé à employer ce gaz, introduit dans le rectum, pour mesurer, d'après son élimination pulmonaire, l'action antitoxique du foie.

Pour estimer la valeur de l'élimination des corps volatils par le poumon, il est évidemment préférable de provoquer l'exhalation de substances étrangères à l'organisme normal plutôt que d'étudier celle des principes habituels qui sont éliminés spontanément par l'air expiré.

En fait de substances étrangères, l'éther nous a paru convenir particulièrement à cette étude : car il n'est pas toxique à faible dose et son emploi est même utile dans nombre de troubles respiratoires; de plus son exhalation peut être évaluée facilement par une réaction très sensible.

Il est à remarquer qu'en recherchant ainsi la valeur de l'élimination respiratoire d'un corps volatil, nous n'explorons point seulement la perméabilité du poumon; car tout l'appareil respiratoire, y compris la partie motrice et la circulation pulmonaire, concourt à l'élimination. C'est donc la résultante de tous les actes physiologiques ayant pour objet l'élimination respiratoire que nous déterminons ainsi.

TECHNIQUE

MODE D'INTRODUCTION DE L'ÉTHER. — Nous avons employé l'éther sulfurique en solution dans l'eau ou dans l'huile d'olive, à la dose de 50 centigrammes d'éther par centi-

mètre cube de mélange, et aussi l'éther pur à la dose de 50 centigrammes. Pur ou mélangé à l'eau ou à l'huile, nous l'avons injecté sous la peau. Quelquefois, il est vrai, nous avons fait ingérer la solution éthérée, mais les recherches dont nous tiendrons compte ont été faites presque exclusivement au moyen des injections hypodermiques.

Récolte de l'air expiré. — L'air expiré a été recueilli dans des sacs de caoutchouc, du modèle de ceux qui sont employés couramment pour les inhalations d'oxygène. Comme le tube à robinet de ces sacs est d'un petit diamètre, nous en disposions généralement deux ou quatre accouplés et réunis par des branchements anastomotiques à l'aide de tubes métalliques en Y et de tubes de caoutchouc; leur ensemble représentait, en somme, une série de réservoirs aboutissant à un tube unique dont le calibre était supérieur à celui de la trachée humaine; il figurait ainsi une sorte de schéma de l'arbre aérien et de ses ramifications dichotomiques.

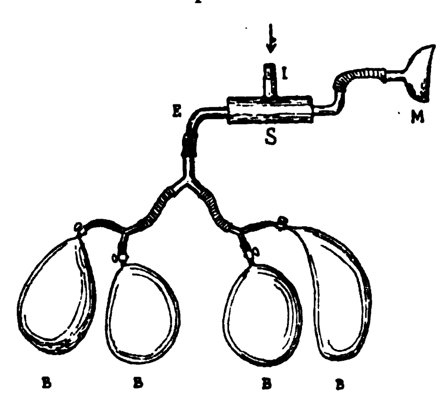


Fig. 1. — Récolte de l'air expiré.

M, masque appliqué sur le visage du sujet. — S, appareil à soupapes de Verdin, dans lequel l'air inspiré pénètre par la tubulure I; l'air expiré s'échappe par la tubulure E, puis passe dans un système de tubes ramifiés pour pénétrer enfin dans les ballons de caoutchouc B, B, B, B.

Dans un grand nombre de cas, le malade faisait des expirations forcées et soufflait directement dans le tube principal du système. On avait soin, aussitôt l'expiration terminée, d'obturer la communication avec l'extérieur.

Dans d'autres cas, nous avons cherché à recueillir l'air expiré provenant de la respiration naturelle. Bien que l'on ne puisse jamais réaliser d'une façon rigoureuse la respiration normale chez un sujet soumis à une expérience de peu de durée et nécessitant l'application d'appareils plus ou moins gênants, nous avons cherché à obtenir les conditions

les moins défavorables au moyen du dispositif suivant. Un masque en métal couvrait le nez et la bouche du sujet. Pour l'appliquer hermétiquement, une couche de gutta-percha, ramollie dans l'eau chaude, était étendue sur les bords du masque et sur la partie voisine du visage, ce qui n'est pas sans présenter, à vrai dire, quelque difficulté chez les sujets barbus.

Le masque était pourvu d'un large tube métallique relié à un appareil à double soupape de Verdin, laissant entrer l'air extérieur à l'inspiration. Cet appareil était lui-même relié au système de sacs décrit précédemment (fig. 1).

Il est évident qu'il se produit toujours quelques résistances dans le va-et-vient des gaz et qu'on ne réalise que d'une manière approximative les conditions de la respiration naturelle.

La durée de l'expiration sous le masque était de 5 minutes en général. Qu'il s'agît d'expirations forcées ou de respirations normales, le nombre des expirations était compté chaque fois.

Dosage de l'éther éliminé. — Le dosage de l'éther éliminé a été pratiqué en faisant barboter l'air expiré dans un liquide avec lequel il donne une réaction colorée.

Ce liquide est une solution de bichromate de potasse dans l'acide sulfurique (1 gramme p. 300), employée comme réactif de l'alcool et de quelques autres substances. Il donne avec l'éther une coloration verte, et la réaction est très sensible.

L'air expiré barbotait successivement dans deux tubes à essai, contenant chacun 10 centimètres cubes de réactif. L'expérience nous a montré que si l'on faisait passer lentement l'air expiré, le premier tube retenait tout l'éther, de sorte que le second tube n'était placé que par mesure de précaution.

Pour obtenir la circulation de l'air expiré dans ces tubes, on les mettait en communication d'une part avec l'un des sacs renfermant l'air expiré, d'autre part avec un appareil à déplacement formé de deux grands flacons de 10 litres, gradués exactement. La différence de niveau des deux

flacons communicants assurait l'aspiration de l'air, et la graduation permettait de mesurer la quantité d'air qui passait à travers le réactif.

A mesure que la réaction colorée se produisait, on comparait la teinte que prenait le réactif à celle d'un tube étalon, contenant 10 centimètres cubes du mélange chromo-sulfurique coloré par 3 milligrammes d'éther; ce tube étalon présente une coloration vert émeraude très franche. Pour que la comparaison pût mieux se faire, ce tube étalon était disposé à la suite des deux autres tubes et l'on y faisait barboter également l'air expiré, après qu'il se fût totalement dépouillé dans les deux précédents de sa vapeur d'éther.

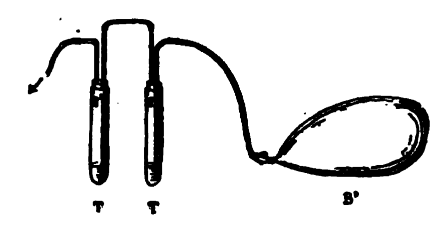


FIG. 2. — Dosage de l'éther expiré.

L'air expiré contenu dans le ballon B' passe dans deux tubes T, T, qui renferment le réactif chromo-sulfurique, et où il se dépouille de toute trace de vapeur d'éther. L'aspiration est faite au moyen d'un appareil à déplacement non représenté sur la figure et qui permet de mesurer le volume de l'air qui a traversé les tubes.

Il est à noter que la solution chromo-sulfurique prend souvent une coloration brunâtre avant de passer au vert, sans doute à cause des matières organiques contenues dans l'air expiré. Il y a parfois, de ce fait, un certain temps pendant lequel la réaction est indécise. Parfois la coloration verte se produit brusquement; d'autres fois, il faut un temps de repos pour qu'elle apparaisse.

Qu'il s'agisse d'un sujet normal ou atteint d'une affection respiratoire, c'est de 5 à 15 minutes après l'injection que l'air expiré contient le plus d'éther. Par des prises d'air successives, nous avons constaté que l'élimination diminue ensuite, pour cesser au bout de quatre heures environ. Ce sont les résultats obtenus avec l'air expiré au bout d'une dizaine de minutes que nous avons surtout étudiés.

Il est à noter qu'après l'injection, les malades accusent souvent dans la bouche un goût d'éther; mais l'intensité de cette saveur et le moment où elle apparaît varient suivant

les sujets et l'on ne peut se fier à ces sensations subjectives pour l'étude que nous nous sommes proposée.

Il est plus important de connaître quelques causes d'erreur qui peuvent se rencontrer du fait du réactif. Après l'ingestion de vin, l'air expiré colore le réactif pendant un temps variable, entre 1/4 d'heure et 1 h. 1/2. Il convient donc de faire l'expérience à jeun ou de ne laisser boire auparavant au malade que de l'eau ou du lait.

En outre, nous pensons que certains produits volatils, exhalés à l'état pathologique, peuvent agir aussi sur le réactif. Nous avons observé, en effet, un malade atteint de tuberculose pulmonaire avec cavernes et infiltration caséeuse, dont l'air expiré donnait spontanément au réactif la couleur vert émeraude ; il succomba sans que nous ayons pu déterminer le corps volatil qui avait donné la réaction, et nous n'avons pas eu l'occasion d'observer d'autre fait analogue chez les nombreux tuberculeux examinés. Il est donc nécessaire, pour éviter toute erreur, de s'assurer, avant l'injection d'éther, que l'air expiré spontanément par le malade est sans action sur le réactif.

RÉSULTATS

Pour comparer plus facilement les résultats, nous avons désigné par des symboles les diverses valeurs mesurées.

E est le taux de l'éther par litre d'air expiré; il est exprimé en millièmes de milligramme.

Sachant que la quantité totale d'air expiré qu'il a fallu faire passer dans l'appareil pour obtenir l'équivalence colorimétrique du tube étalon renfermait 3 milligrammes d'éther, il suffit, pour obtenir cette valeur E, de diviser 3 par le volume d'air ayant traversé l'appareil.

R est le rapport entre le nombre de litres d'air expiré (a) et le nombre des expirations (e); ce rapport $\left(\frac{a}{e}\right)$ exprime la richesse en air d'une expiration. Dans le cas des expirations forcées, il n'est autre que la capacité vitale pulmonaire.

ε est la richesse en éther d'une expiration ($E \times R$).

Enfin m exprime le temps, compté en minutes, de l'expérience.

A. — *Expirations forcées.*

Chez un sujet sain, l'accélération respiratoire augmente l'élimination de l'éther. Ainsi chez la même personne :

Avec 57 respirations en 4 minutes, E = 150
Avec 107 — — . E = 200

Mais alors même que l'appareil pulmonaire est sain, la quantité d'éther éliminée n'est pas exactement proportionnelle à la quantité d'air expirée. Par exemple, un sujet qui exhale 1 litre 500 par expiration forcée, élimine 3 milligrammes d'éther en 8 litres (E = 375, R = 1 l. 500) alors qu'un autre sujet, qui exhale 3 litres par expiration forcée, élimine 3 milligrammes d'éther en 6 litres (E = 500, R = 3).

Il ne suffit donc pas, pour connaître l'élimination, de mesurer l'air expiré, et la spirométrie ne peut indiquer, par suite, la valeur éliminatrice de l'appareil respiratoire.

Le défaut de parallélisme entre les valeurs R et E se trouve bien plus grand dans certains cas à l'état pathologique.

Nous distinguerons trois ordres de faits :

1° L'élimination d'éther est forte (E +) ou moyenne (E =) et la capacité respiratoire est forte (R +) ou moyenne (R =).

2° L'élimination d'éther est faible (E —) et la capacité respiratoire faible (R —).

3° Il y a discordance entre ces deux termes, soit que l'on ait E + et R —, soit E — et R +.

La valeur E variant entre 500 et 60, nous admettons qu'elle est forte ou moyenne au-dessus de 130. La valeur R variant entre 3 et 0,18, nous la considérons comme forte au-dessous de 1 et faible au-dessous de 0,75.

1er groupe : E +, R +.

L'élimination d'éther est forte ou moyenne et la capacité respiratoire aussi.

Parmi les sujets normaux nous relevons :

E = 428. . .	R = 1,55. . .	ε = 663
E = 375. . .	R = 1,45. . .	ε = 543
E = 300. . .	R = 2,0 . . .	ε = 600
E = 150. . .	R = 1,6 . . .	ε = 240

Le cas le plus remarquable est fourni par un homme dans la force de l'âge, nerveux, qui a donné :

E = 500. . . R = 3,0 . . . ε = 1 500

Chez neuf malades, nous avons obtenu des résultats rentrant dans ce groupe :

Saturnisme.	E = 375. .	R = 1,0 . .	ε = 375
Emphysème.	E = 332. .	R = 1,5 . .	ε = 458
Athérome.	E = 300. .	R = 1,0 . .	ε = 300
Pneumonie.	E = 300. .	R = 1,0 . .	ε = 300
Bronchite chronique. . . .	E = 272. .	R = 1,0 . .	ε = 272
— — . . .	E = 250. .	R = 0,92. .	ε = 280
Pleurésie.	E = 214. .	R = 0,89. .	ε = 190
Œdème pulmonaire. . . .	E = 200. .	R = 1,25. .	ε = 250
Tuberculose pulmonaire. .	E = 187. .	R = 2,10. .	ε = 392
— — . . .	E = 150. .	R = 0,89. .	ε = 133

Dans l'avant-dernier cas, il y a lieu de remarquer la force expiratoire du sujet, qui était considérable et sans laquelle l'élimination d'éther eût été faible.

2e groupe : E —, R — (ou =)

Dans ce groupe de cas, la valeur E est inférieure à 120, ce qui veut dire qu'il fallait au moins 25 litres d'air expiré pour obtenir la coloration équivalente à celle de l'étalon. La valeur R est au-dessous de 0,75, autrement dit chaque expiration forcée donnait au plus 0 lit. 75. Enfin ε était au-dessous de 90.

Ces faits concernent plusieurs affections respiratoires.

Tuberculose pulmonaire. .	E = 111. .	R = 0,74. .	ε = 72,14
Pleurésie.	E = 78. .	R = 0,76. .	ε = 59,18
Pneumothorax.	E = 78. .	R = 0,64. .	ε = 49,92
Tuberculose pulmonaire. .	E = 62. .	R = 0,60. .	ε = 37,20
— — . . .	E = 60. .	R = 0,50. .	ε = 30,0
Pneumonie.	E = 60. .	R = 0,72. .	ε = 43,20

D'une façon générale, plus les respirations sont fréquentes (ce qui abaisse la valeur R), moins bien se fait l'élimination de l'éther, car ces respirations fréquentes sont superficielles. La polypnée peut être comparée, dans une certaine mesure, à la pollakiurie, qui n'augmente nullement l'élimination rénale.

3e groupe : Discordance de E et R.

1° E + (ou =), R —. Dans cette catégorie se rangent les cas suivants :

Pneumonie.	E = 200. .	R = 0,50. .	ε = 100
Pneumothorax	E = 200. .	R = 0,50. .	ε = 100
Pneumonie.	E = 166. .	R = 0,26. .	ε = 43
Pleurésie.	E = 166. .	R = 0,50. .	ε = 83
Pneumonie.	E = 162. .	R = 0,64. .	ε = 103
—	E = 136. .	R = 0,13. .	ε = 17
Pleurésie.	E = 130. .	R = 0,48. .	ε = 62

Dans l'avant-dernier cas, le rapport R est des plus bas: il a fallu 165 expirations pour fournir les 22 litres d'air nécessaires pour obtenir l'équivalence de l'étalon $\left(\frac{22}{165} = 0{,}13\right)$. La force expiratrice était dans ce cas très diminuée, les respirations très superficielles, sans doute à cause du point de côté, car il n'y avait qu'une portion du parenchyme pulmonaire perdue pour l'élimination de l'éther en raison de l'hépatisation.

En somme, cette catégorie comprend des affections n'intéressant qu'un seul poumon et donnant lieu à de la dyspnée, mais insuffisantes pour entraver l'élimination de l'éther.

Nous mettrons à part deux cas dans lesquels on pourrait se demander si l'élimination relativement forte de l'éther n'a pas été influencée par l'élévation de la température du corps, et par les troubles de la circulation. Il s'agit d'une tuberculose pulmonaire avec forte fièvre et d'une insuffisance aortique :

Tuberculose pulmonaire. .	E = 333. .	R = 0,51. .	ε = 169
Insuffisance aortique . . .	E = 200. .	R = 0,60. .	ε = 120

2° E —, R +. Nous trouvons dans cette catégorie des troubles circulatoires, mais les résultats sont en sens inverse des précédents :

Emphysème pulmonaire, arythmie cardiaque . .	E = 54. .	R = 1,80. .	ε = 97
Athérome généralisé . . .	E = 63. .	R = 0,90. .	ε = 56

B. — *Expirations sous le masque.*

Dans les expirations sous le masque, la valeur E varie entre 460 et 60 : ce sont à peu près les chiffres obtenus avec les expirations forcées. Il ne faut donc pas sensiblement plus de litres d'air pour éliminer 3 milligrammes d'éther par des expirations sous le masque que par des expirations forcées. Par contre, les expirations sous le masque donnent environ, chacune, un demi-litre d'air seulement. Le rapport R varie autour de 0,50.

La valeur E peut être considérée comme forte entre 460 et 250, moyenne de 200 à 120, faible au-dessous de 120. La valeur R est forte de 0,40 à 0,83, maximum observé.

Parmi les cas examinés nous envisagerons successivement ceux où il y a parallélisme entre E et R, puis ceux où ces deux valeurs sont dissociées. Nous tiendrons compte du temps en indiquant la durée de l'élimination des 3 milligrammes d'éther.

1er groupe : E + (ou =), R +.

Sujet normal. . .	E = 270. .	R = 0,50. .	ε = 136. .	0'50"
— . . .	E = 250. .	R = 0,50. .	ε = 125. .	1'36"
— . . .	E = 200. .	R = 0,64. .	ε = 128. .	1'20"
Emphys. pulm. .	E = 460. .	R = 0,43. .	ε = 201. .	1'
Tuberc. discrète.	E = 250. .	R = 0,48. .	ε = 120. .	1'5"
Emphys. pulm. .	E = 214. .	R = 0,50. .	ε = 107. .	0'50"
Ictère catarrhal. .	E = 200. .	R = 0,83. .	ε = 112. .	1'12"
Épilepsie.	E = 187. .	R = 0,75. .	ε = 115. .	1'15"
Sujet normal. . .	E — 150. .	R = 0,63. .	ε = 94. .	1'30"

2e groupe : E =, R =.

Pleurotomie guérie (emp. à strept.)	E = 200. .	R = 0,36. .	ε = 72. .	2'
Tuberc. pulm. . .	E = 200. .	R = 0,38. .	ε = 76. .	1'50"

3e groupe : E —, R — (ou =).

Emphys. pulm. .	E = 115. .	R = 0,10. .	ε = 11,5. .	0'5"
Tuberc. 3e degré.	E = 115. .	R = 0,36. .	ε = 41,0. .	3'15"
— — . .	E = 111. .	R = 0,30. .	ε = 33,0. .	2'54"
Fracture de côtes.	E = 103. .	R = 0,32. .	ε = 32,0. .	3'30"
Tuberc. 3e degré.	E = 60. .	R = 0,30. .	ε = 18,0. .	4'

4e groupe : E + (ou =), R —.

Pleurésie sèche, avec fièvre . .	E = 222. .	R = 0,25. .	ε = 50,5. .	1'15"
Bronch., scoliose.	E = 222. .	R = 0,18. .	ε = 39,9. .	2'42"
Emphys. pulm. .	E = 187. .	R = 0,23. .	ε = 43,0. .	2'54"
Tuberc. pulm. . .	E = 187. .	R = 0,26. .	ε = 48,0. .	1'30"
— — . .	E = 150. .	R = 0,28. .	ε = 42,0. .	3'25"
Bronch. chroniq.	E = 141. .	R = 0,20. .	ε = 28,0. .	5'

5e groupe : E —, R +.

Bronchite. . . .	E = 111. .	R = 0,43. .	ε = 47,0. .	1'43"

On remarque qu'il y a en général un rapport entre la valeur E et le temps. Plus la proportion d'éther contenue dans chaque litre d'air expiré est élevée, moins il faut de temps pour éliminer les 3 milligrammes de l'étalon.

Néanmoins, la relation, pour être vraie d'une façon générale, comporte des exceptions et ne se présente pas comme une proportion rigoureuse.

C. — *Comparaison des expirations forcées et des expirations sous le masque.*

Nous avons fait cette comparaison en faisant faire aux sujets des expirations forcées, puis en leur appliquant immédiatement le masque préparé à l'avance. Nous prenions la précaution de mouler sur la face, préalablement à l'expérience, la bordure de gutta-percha. L'air était recueilli de la 6e à la 15e minute après l'introduction de l'éther dans l'organisme.

La comparaison des résultats montre qu'ils sont généralement de même sens pour les expirations forcées et les expirations sous le masque :

1er *groupe :* E + (ou =), R + (ou =).

Bronchite généralisée. Tuberculose au 2e degré.			
Expirat. forcées.	E = 300. .	R = 1,10. .	ε = 330,0
— sous le masque. .	E = 300. .	R = 0,80. .	ε = 240,0
Bronchite et tuberculose d'un sommet.			
Expirat. forcées.	E = 300. .	R = 1,06. .	ε = 318,0
— sous le masque. .	E = 300. .	R = 0,54. .	ε = 162,0
Emphysème pulmonaire.			
Expirat. forcées.	E = 150. .	R = 1,46. .	ε = 219,0
— sous le masque. .	E = 150. .	R = 0,56. .	ε = 84,0
Pleurésie apyrétique sans dyspnée.			
Expirat. forcées.	E = 330. .	R = 0,87. .	ε = 287,0
— sous le masque. .	E = 290. .	R = 0,60. .	ε = 174,0
Tuberculose pulmonaire et laryngée.			
Expirat. forcées.	E = 162. .	R = 0,80. .	ε = 129,6
— sous le masque. .	E = 162. .	R = 0,51. .	ε = 81,0
Tuberculose pulmonaire.			
Expirat. forcées.	E = 150. .	R = 0,79. .	ε = 118,5
— sous le masque. .	E = 150. .	R = 0,57. .	ε = 85,0
Bronchite aiguë récente.			
Expirat. forcées.	E = 272. .	R = 2,55. .	ε = 643,0
— sous le masque. .	E = 150. .	R = 0,54. .	ε = 81,0

2e *groupe :* E = (ou —), R +.

Cardiopathie.			
Expirat. forcées.	E = 130. .	R = 1,86. .	ε = 241,0
— sous le masque. .	E = 93. .	R = 0,75. .	ε = 69,0

3e *groupe :* E + (ou =), R —.

Cardiopathie, hydrothorax unilatéral.			
Expirat. forcées.	E = 250. .	R = 0,66. .	ε = 165,0
— sous le masque. .	E = 125. .	R = 0,33. .	ε = 41,0

4e *groupe :* E = (ou —), R —.

Tuberculose pulmonaire.			
Expirat. forcées.	E = 130. .	R = 0,50. .	ε = 65,0
— sous le masque. .	E = 66. .	R = 0,26. .	ε = 17,0
Arythmie cardiaque.			
Expirat. forcées.	E = 115. .	R = 0,60. .	ε = 69,0
— sous le masque. .	E = 157. .	R = 0,23. .	ε = 36,0

Toutefois, dans un cas, il y avait une discordance manifeste entre les résultats fournis par les expirations forcées et les expirations sous le masque, car les premières donnaient E +, R —, et les secondes E =, R + :

Tuberculose pulmonaire.

Expirat. forcées.	E = 150. .	R = 0,50. .	ε = 75,0
— sous le masque. .	E = 150. .	R = 0,41. .	ε = 61,0

De ces faits on peut tirer quelques remarques.

D'abord les expirations forcées donnent toujours nécessairement plus d'éther ou au moins autant d'éther que les expirations naturelles.

En outre, c'est quand les expirations forcées sont fortes, qu'il y a surtout un écart important entre les quantités d'éther éliminées par ces expirations forcées et par les expirations sous le masque.

Le premier cas du 1er groupe, dans lequel E a la même valeur (300) dans les expirations forcées et naturelles, et R est relativement faible dans les expirations forcées, montre que le caractère pathologique est révélé par les expirations forcées. Il y a donc intérêt à faire l'épreuve, en pareil cas, au moyen des expirations forcées.

Enfin il importe de signaler encore tout particulièrement le deuxième cas du 4e groupe, relatif à une dyspnée cardiaque avec arythmie, qui met en relief l'importance de la valeur ε. Si l'on ne considérait que les valeurs E et R, le résultat paraîtrait paradoxal, puisqu'il y a eu plus d'éther éliminé par litre d'air dans une expiration naturelle (E = 157) que dans une expiration forcée (E = 115); mais l'appréciation de la valeur ε montre que chaque expiration forcée a éliminé en réalité une quantité totale d'éther (ε = 69) qui est presque le double de celle fournie par chaque expiration sans effort (ε = 36).

Après avoir analysé les résultats indépendamment des causes pathologiques, il convient de les considérer dans chaque maladie examinée.

La *pneumonie* nous a fourni dans un cas E + R, +, dans

un autre E —, R — et dans 4 autres E +, R —. C'est que les expirations fréquentes et superficielles, entraînant une diminution de R, sont moins riches en éther que les expirations plus rares et plus profondes; or, la faiblesse de R est souvent adéquate au point de côté. Quant à l'élévation relative et absolue de E, peut-être est-elle due à la température fébrile, qui facilite l'exhalation de l'éther. Il est vraisemblable, d'autre part, que l'élimination n'est gênée que dans une partie du parenchyme pulmonaire et qu'il s'établit une compensation par le reste du parenchyme du côté malade et par le poumon sain.

Dans la *pleurésie*, nous avons eu par les expirations forcées deux fois E +, R +, une fois E —, R — et deux fois E + R, —, et par les expirations sous le masque une fois E +, R +, une fois E =, R =, une fois E +, R —. Il est à remarquer que dans les expirations forcées l'élimination d'éther n'est jamais très forte — car un poumon est comprimé — ni très faible — car l'autre poumon est intact. Peut-être même l'élimination se fait-elle encore faiblement du côté comprimé par l'épanchement. Les efforts expiratoires, se traduisant par R, sont toujours au-dessous de un litre, ce qui donne une valeur ε faible.

Deux cas de *pneumothorax* nous ont donné E —, R — et E +, R —.

En somme, dans ces affections qui n'intéressent qu'un seul poumon, l'on trouve souvent dissociées les valeurs E et R, ce qui s'explique par la difficulté des efforts expiratoires, alors que l'élimination se fait à peu près régulièrement.

La *bronchite aiguë*, d'après deux cas examinés, n'altère ni l'élimination de l'éther, ni la puissance expiratrice; la respiration sous le masque, dans un cas, est restée sensiblement normale.

Dans la *bronchite chronique*, pour les expirations forcées, l'élimination était deux fois élevée, avec R assez fort. Pour les expirations sous le masque, l'élimination a été une fois faible avec expiration bonne; dans un autre cas où il y avait une scoliose, la formule a été E +, R — : l'élimination peut donc être active, malgré la faiblesse expiratoire.

Dans l'*emphysème*, nous avons obtenu dans trois cas, avec les expirations forcées, deux fois E +, R + et une fois E —, R +. Avec les expirations sous le masque, nous trouvons deux fois E +, R +, une fois E —, R —, une fois E =, R —, une fois E —, R +. La valeur R peut tomber très bas, à 0,10 dans un cas d'emphysème considérable avec accès pseudo-asthmatiques, et néanmoins l'élimination se faire suffisamment (E = 115).

La *tuberculose pulmonaire* comprend 27 examens.

Or dans cette affection, la force expiratoire a toujours été plus altérée que l'élimination de l'éther. Jamais, en effet, nous n'avons observé la formule E —, R +.

Quelquefois, la formule était E —, R — : c'est ce que nous avons rencontré trois fois avec les expirations forcées et quatre fois avec les expirations sous le masque.

Mais le plus souvent, alors que la tuberculose était manifeste, l'élimination n'était point diminuée (2 cas avec expirations forcées, 4 cas sous le masque). Dans 7 cas, les valeurs E et R sont fortes (4 cas avec expirations forcées et 3 sous le masque). La valeur E est forte et R normale deux fois avec expirations forcées; E est normale et R forte, quatre fois fois avec expirations sous le masque.

Enfin 5 fois l'élimination se fait bien alors que la force expiratoire est diminuée (quatre fois avec expirations forcées, trois fois sous le masque).

On voit donc que, s'il y a souvent une diminution de l'élimination d'éther, il n'en est pas toujours ainsi. L'élimination peut se faire encore bien, même quand il existe des lésions très prononcées. Ainsi un phtisique qui avait E = 333 présentait des lésions si étendues à l'autopsie que le parenchyme normal représentait à peine 1/10 des poumons. Il faut sans doute tenir compte, dans l'élimination pulmonaire, non seulement des lésions du poumon, mais de l'état de la circulation, de la suppléance des parties voisines, de l'action de la température du corps; peut-être aussi l'élimination de l'éther se fait-elle encore à travers les tissus altérés.

Ces recherches mériteraient sans doute d'être étendues

à d'autres corps que l'éther et notamment à des substances moins volatiles et moins promptement diffusibles; mais nous avons dû nous borner à l'emploi de l'éther à cause de la simplicité de la réaction propre à le caractériser. Peut-être cette étude fournirait-elle un moyen d'apprécier la fonction éliminatrice du poumon.

Toujours est-il que, tout au moins en ce qui concerne l'éther, d'après les résultats de nos recherches, l'élimination par les voies aériennes dépend moins de l'état anatomique du parenchyme pulmonaire que de l'ensemble des actes physiologiques concourant à la respiration. La mécanique respiratoire exerce une influence manifeste; d'autres conditions moins bien déterminées interviennent encore.

Enfin nos recherches montrent une fois de plus que, pour connaître la valeur des fonctions, l'exploration anatomique ne suffit pas toujours, mais qu'il y a lieu de recourir à des procédés d'investigation physiologique qui réalisent une véritable expérience clinique.

IV

ACTION DU JUS DE RAISIN SUR L'ORGANISME

(CURE DE RAISINS)

PAR

M. H. MOREIGNE

---

§ I

I. — Pline le Naturaliste, Celse, Dioscoride, Galien sont les premiers auteurs qui signalent l'utilité thérapeutique du moût de raisin. Plus tard, les médecins arabes en font également mention dans leurs écrits. Au XVIe siècle, nous trouvons, dans les auteurs allemands, quelques indications sur l'emploi du raisin dans les maladies. Au XVIIIe siècle, Tissot dans ses ouvrages populaires sur la médecine et Zimmermann appellent tout particulièrement l'attention sur les bons résultats fournis par cette médication.

Mais l'emploi méthodique de la *cure de raisins* date du dernier siècle et, pour mieux dire, de la deuxième moitié du dernier siècle. C'est durant cette période qu'ont été produites sur cette question, par les médecins des stations uvales, les monographies les plus intéressantes : Schulze, Schmitt, Wolff, Pircher, Curchod, Carrière, Herpin, Kauffmann, Knauthe, etc., sont ceux qui ont le plus contribué à l'emploi de la cure de raisins.

En Allemagne, en Autriche, en Hongrie, en Suisse, les stations uvales sont nombreuses. Les localités les plus

renommées sont : Durkheim, Gleisweiler, Creuznach, Boppard, Bingen, Rudesheim, Saint-Goar, Grünberg en Allemagne (la plupart se trouvent sur les bords du Rhin); Méran en Tyrol; Heyden, Vevey, Montreux, Veytaux en Suisse, sur les bords du lac de Genève, etc.

Le nombre de malades qui arrivent dans ces diverses localités pour y faire la cure de raisins est considérable. Il est regrettable qu'en France, où la vigne cependant est cultivée sur une très grande étendue et où le choix du raisin est très varié, les stations uvales y soient si peu nombreuses. Aigle en Savoie et Celle-les-Bains (Ardèche), sont à peu près les seules que nous ayons à citer et encore elles sont peu fréquentées.

II. — Le chasselas, avec ses nombreuses variétés, est le raisin le plus recommandé pour la cure de raisins; il est d'ailleurs le plus agréable au goût et le plus facile à digérer. On fait aussi usage parfois du pineau petit-gris. Il est rare qu'on ait recours aux raisins noirs, mais lorsqu'il y a lieu de le faire, on emploie de préférence le petit-noir et le morillon.

Le gutedel et l'œsterreicher ont beaucoup d'analogie avec notre chasselas de Fontainebleau et sont très préconisés à Durkheim. Le kleinberger est une espèce de chasselas à gros grains un peu serrés, transparents et à peau fine; il contient beaucoup de jus et il est moins sucré que les epèces précédentes; il est très employé et il possède surtout des propriétés laxatives.

Tous les raisins renferment à peu de chose près les mêmes éléments; mais la proportion suivant laquelle ces éléments se trouvent réunis varie, dans une certaine limite, avec le cépage et la nature du sol. Les uns sont plus sucrés, plus astringents; les autres plus aqueux, plus riches en sels alcalins et en principes divers, etc. C'est à cette différence de composition qu'il faut attribuer les différences d'influence thérapeutique qui ont été parfois constatées par les médecins des stations uvales et qui expliquent les quelques contradictions qui ont pu se produire.

III. — Le grain de raisin est composé de trois parties : la pulpe, la peau et les pépins. La pulpe représente 87 à 89 p. 100 du grain, la peau 7 à 8 p. 100 et les pépins 4 à 5 p. 100.

La *pulpe*, qui est la partie essentielle du grain pour la cure de raisins, contient : 72 à 80 p. 100 d'eau, 10 à 20 p. 100 de sucre de raisin (en moyenne 14 à 15 p. 100), 0,5 à 0,6 p. 100 de tartrate acide de potasse ou crème de tartre, 0,3 à 0,5 p. 100 d'acides libres (tartrique et malique), 1,2 à 1,5 p. 100 de matières albuminoïdes; elle contient en outre des matières minérales : de la potasse en assez grande quantité, de la chaux, de la magnésie, des oxydes de fer et de manganèse, un peu de silice et d'alumine, ainsi que des acides phosphorique, sulfurique, nitrique, saturés par les bases précédentes. On y trouve encore des traces de chlore et une petite quantité de soude; les raisins du bord de la mer renferment une proportion très appréciable de ces deux derniers éléments. La quantité de phosphates est environ 3 à 4 fois plus forte que celle des sulfates.

La *peau* renferme beaucoup de principes communs avec la pulpe, tels que la crème de tartre, les acides libres et les matières minérales. Elle contient en outre du tannin (1,5 p. 100) que l'on ne rencontre qu'à l'état de traces dans la pulpe ; le tannin est beaucoup plus abondant dans la peau du raisin noir que dans celle du raisin blanc, la proportion dans ce dernier ne dépassant guère 0,3 p. 100.

Dans les *pépins*, on trouve environ 3 à 4 p. 100 de tannin, 50 p. 100 de ligneux, 1,75 à 2 p. 100 de matières minérales renfermant 50 p. 100 de leur poids de phosphate de chaux. On y trouve également des acides volatils et 5 à 7 p. 100 d'une huile jaune verdâtre douée de propriétés purgatives. On ne peut attribuer à cette huile les propriétés laxatives de la cure de raisins, car les pépins, de même que la peau d'ailleurs, ne sont pas ou presque pas attaqués par les sucs digestifs. Lorsqu'ils sont ingérés, ils agissent mécaniquement, à la façon de la graine de lin ou de psyllium. De là résulte la recommandation que l'on fait généralement de n'absorber la pulpe et les pépins que dans les cures où l'on veut augmenter l'action purgative ; mais on a remarqué,

dans ces conditions, que l'estomac est chargé et que la digestion devient plus difficile.

IV. — Le jus de raisin, par les principes fixes qu'il contient et particulièrement par ses matériaux salins, constitue une véritable eau naturelle, plus chargée en principes minéralisateurs que ne le sont beaucoup de sources justement renommées. Aussi, la cure de raisins est-elle préconisée non seulement comme cure *principale*, sans avoir été précédée d'une autre cure ou d'un traitement antérieur, mais encore dans beaucoup de cas, surtout en Allemagne, comme cure *complémentaire* d'un traitement par les eaux minérales.

C'est ainsi qu'après une saison aux eaux laxatives de Kissingen, de Marienbad, de Hombourg, etc., une cure de raisins permet d'entretenir pendant quelque temps encore une dérivation intestinale modérée. De même, après une saison à Vichy, on pourra prolonger d'une façon agréable et avantageuse la médication commencée dans cette station par des graveleux et des goutteux, par exemple. — On conseille généralement de laisser un intervalle de quatre à cinq semaines entre les deux cures.

On a enfin remarqué qu'il existe une *analogie* de composition chimique entre le jus de raisin et le petit-lait et le lait; on en a déduit, avec beaucoup de raison, un parallélisme dans leur action physiologique. Chacun de ces produits renferme, en effet, les mêmes éléments ou des éléments très voisins quant à leur valeur physiologique, et cela sensiblement dans les mêmes proportions. Il nous serait facile de justifier ce que nous avançons en mettant en regard la composition chimique de chacun de ces principes; mais les éléments qui entrent dans leur composition sont suffisamment connus et, au besoin, nous renvoyons aux ouvrages spéciaux où l'on trouvera à cet égard les renseignements nécessaires.

V. — Nous avons déjà dit plus haut que le *chasselas bien mûr* est le raisin qui convient le mieux pour la cure; toutefois, le choix et la quantité sont subordonnés au but à

atteindre. On prendra de préférence un raisin à peau mince et à chair fine. Les raisins peu mûrs ont surtout des propriétés laxatives et peuvent provoquer de l'irritation de la muqueuse buccale, que l'on a cherché à éviter en conseillant d'absorber du jus de raisin préparé d'avance en soumettant les raisins à l'action d'une petite presse.

La *quantité de raisin* qu'il convient de manger par jour varie de 1/2 kilogramme à 3 kilogrammes suivant les maladies et ne dépasse guère 4 kilogrammes. On commence presque toujours par une petite quantité : 1 livre à 1 livre 1/2, et on augmente progressivement chaque jour de façon à arriver aux doses élevées au bout d'une quinzaine de jours. Ordinairement, dans les stations uvales, on recommande aux malades de manger autant de raisins que l'on peut en consommer avec appétit et en supporter sans inconvénients.

La *durée de la cure* est de trois à six semaines (un mois en moyenne). On doit, dans la mesure du possible, rejeter la peau et les pépins, pour les raisons que nous avons déjà données.

On mangera les raisins de grand matin à jeun, alors qu'ils sont encore couverts de rosée, si la chose est facile et si le raisin n'est pas trop froid ; ils sont ainsi très vite digérés, et la sensation de plénitude que l'on éprouve quelquefois à l'estomac, lorsque la dose ingérée est considérable, disparaît rapidement.

Si l'on doit absorber une grande quantité de raisins, on en fait deux ou trois portions, mais on s'arrange de façon à laisser au moins une heure avant le repas. Il faut avoir soin d'en manger peu le soir au dîner, afin d'éviter les inconvénients d'un sommeil lourd.

L'expérience a montré que la *promenade* et l'*exercice au grand air* favorisent au plus haut degré les bons effets de la cure. Nous montrerons que l'on augmente de la sorte les transformations et les combustions intra-organiques ainsi que la transpiration ; il en est de même de la fréquence de la respiration, ce qui facilite le départ de l'acide carbonique résultant de la combustion des hydrocarbonés du jus de raisin.

Le *régime alimentaire* pendant la durée de la cure sera en rapport avec l'effet que l'on se propose d'obtenir. Il est bien évident que l'on tiendra compte, pour établir ce régime, de la quantité de raisins absorbée, puisque le raisin joue à la fois le rôle de médicament et d'aliment. Si la cure est faite avec certains raisins blancs aqueux qui excitent d'une façon toute particulière la sécrétion intestinale, le régime qu'il conviendra d'employer devra être plus substantiel, de façon à compenser les pertes en azote dues à l'action purgative.

Le jus de raisin étant riche en matériaux hydrocarbonés, on restreindra les aliments de cette nature dans l'établissement du régime. On évitera les corps gras et les féculents, les poissons à chair grasse, la viande salée, les œufs durs, etc. ; on permettra le vin, le café, le thé, les viandes grillées ou rôties, les poissons légers, les fruits en petite quantité, etc.

VI. — L'observation clinique a montré que, sous l'influence de la médication par les raisins, la santé générale s'améliore, l'appétit augmente, les fonctions digestives s'accomplissent avec plus de régularité et d'intensité ; il se produit ordinairement une augmentation de poids du corps qui peut aller jusqu'à 3 ou 4 kilogrammes pour une cure de quatre ou cinq semaines ; on éprouve une sorte de facilité dans les mouvements et de bien-être général.

On a spécialement indiqué la cure de raisins contre les affections des organes digestifs, les engorgements des viscères abdominaux, les hypertrophies du foie et de la rate (surtout lorsqu'elles sont la suite de fièvres intermittentes), l'hydropisie ascite, la jaunisse, les calculs hépatiques, la diarrhée (dans l'état aigu comme dans l'état chronique), la constipation habituelle (on pourrait presque dire qu'elle est le spécifique de cet état pathologique si fréquent) ; contre quelques maladies de peau et quelques états nerveux tels que la neurasthénie et particulièrement la neurasthénie accompagnée de constipation ; contre certaines maladies des organes de la respiration et de la circulation : la tuberculose

pulmonaire est améliorée dans beaucoup de cas, mais il est nécessaire que l'intestin soit en bon état.

Elle donne également de bons résultats dans les manifestations scrofuleuses et dans un certain nombre de maladies diathésiques; dans la goutte et la gravelle, etc.

Elle ne semble contre-indiquée que chez les personnes déjà trop grasses ou chez celles qui ont une tendance marquée à le devenir, ou bien encore pendant la menstruation.

Nous ne voyons pas l'utilité de donner de plus amples détails sur la façon dont se pratique la cure de raisins ni sur les résultats obtenus dans les nombreuses maladies dont nous venons de faire l'énumération. Les renseignements précédents nous paraissent suffisants. Nous étendre davantage sur ce sujet serait sortir du cadre de notre travail, qui est avant tout un travail de laboratoire, dont le but a été de déterminer l'action du jus de raisin sur les grandes fonctions de l'organisme.

§ II. — RECHERCHES PERSONNELLES

Conditions expérimentales. — Frappé des bons résultats que l'on retire de la *cure de raisins* dans un grand nombre d'affections, — et même en dehors de tout état maladif, ainsi que nous avons pu en faire l'expérience sur nous-même depuis plusieurs années, — nous avons pensé qu'en déterminant le mode d'action du jus de raisin sur l'organisme dans l'état normal, nous arriverions de la sorte à donner une explication rationnelle des nombreux faits cliniques signalés par les médecins des stations uvales et probablement aussi à prévoir des applications nouvelles de cette excellente médication, qui joue tout à la fois le rôle d'aliment et de médicament.

Aucune recherche méthodique n'a été faite, d'ailleurs, dans ce sens.

Nous avons institué quatre expériences que nous désignerons par des numéros : nos 1, 2, 3, 4. Ces expériences

ont porté sur trois sujets différents soumis chacun à un régime alimentaire déterminé. Nous avons été l'un de ces sujets et deux expériences, dont l'une remonte déjà à 1894, ont été faites sur nous-même.

Dans les trois premières expériences, les régimes alimentaires suivis étaient à peu près de composition analogue à ceux que nous avons déjà indiqués dans d'autres travaux et, de plus, ils étaient *très voisins* les uns des autres; c'est la raison pour laquelle les quantités d'azote urinaire éliminées présentent entre elles une si faible différence. Quant à l'expérience n° 4, le sujet étant d'un poids moindre et étant doué d'un appétit moindre également, la quantité éliminée de chaque élément urinaire est par cela même moins élevée.

Chaque expérience comprend deux périodes : *avant* et *pendant* la cure. Il est bien évident, *a priori*, que nous ne pouvions pas songer à donner à chaque expérience une durée égale à celle d'une cure ordinaire de raisins, qui varie généralement d'un mois à six semaines. Nous aurions rencontré des difficultés sérieuses et presque insurmontables : il aurait été à peu près impossible de s'astreindre, pendant un temps aussi long, à suivre un régime alimentaire invariable et à recueillir tous les *excreta* nécessaires aux recherches. De plus, le nombre total des dosages qui en seraient résultés aurait été véritablement considérable et aurait exigé un temps énorme, puisque nos quatre expériences, bien que de durée limitée, ont néanmoins nécessité 400 dosages environ. Ajoutons, d'ailleurs, que des expériences de plus longue durée n'étaient pas nécessaires et n'auraient pas modifié nos conclusions.

Nous avons limité la durée de chaque expérience à une moyenne de 12 à 13 jours : 5 à 6 jours *avant la cure* et 7 jours en moyenne *pendant la cure*. De cette façon, l'organisme a le temps de se mettre en équilibre azoté et on peut ensuite déterminer l'état de la nutrition correspondant au régime suivi. On reconnaît que l'équilibre nutritif est obtenu grâce à la fixité du taux de l'azote total urinaire, ce qui arrive généralement, ainsi que nous l'avons montré en diverses

circonstances et que M. Leven l'a montré également après nous, vers le 2e ou le 3e jour du régime[1].

Il est nécessaire d'agir ainsi au début de chaque expérience, puisque nous sommes en présence d'un régime alimentaire nouveau. Quant à la deuxième période ou période de la cure, il est clair qu'il doit en être de même, car le jus de raisin, qui joue dans une certaine mesure le rôle d'aliment, vient s'ajouter au régime suivi et contribue à jeter, en dehors de sa propre action médicamenteuse, une perturbation dans l'équilibre nutritif de la première période, d'où la nécessité d'attendre au moins le 2e jour de la cure pour recueillir les *excreta*, c'est-à-dire le moment où l'action du jus de raisin commence à se produire sans être influencée par l'état de la nutrition antérieure.

Le raisin dont on a fait usage est le chasselas blanc bien mûr; c'est — nous l'avons dit — le plus estimé et le plus communément employé pour la cure. On a rejeté la peau et autant que possible les pépins (il est bien difficile de se conformer entièrement à cette dernière recommandation), afin d'éviter l'irritation intestinale qui se produit parfois dans ces conditions et qui pourrait donner lieu à une véritable action purgative.

La quantité de jus de raisin ingérée par jour et le matin à jeun a dépassé 3 livres dans l'une des expériences, mais la quantité de jus a varié approximativement de 600 grammes à 1 100 grammes. Nous tenons compte, bien entendu, dans cette évaluation, d'une certaine quantité de jus qui se trouve forcément rejetée en même temps que les pellicules.

Pour éviter cette perte et pour être fixé exactement sur la quantité ingérée, il aurait fallu faire usage de jus préparé d'avance par expression du grain de raisin[2].

1. H. Moreigne, *Bull. Soc. biol.*. mai 1901.

2. En conservant le suc de raisin dans des bouteilles bien bouchées, par le procédé Appert, comme on le fait à Creuznach (Allemagne), on pourrait, au besoin, faire des cures de raisins en toutes saisons, et la difficulté que l'on éprouve à rejeter les pépins disparaîtrait d'elle-même. Le jus ainsi préparé se trouve privé par coagulation de la petite quantité d'albumine qu'il contient (12 à 15 grammes p. 1 000).

Il se conserve parfaitement bien sans fermenter et sans perdre son goût

L'étude de la composition du jus de chasselas montre que le jus absorbé renfermait environ, suivant l'expérience : 10 à 18 grammes de matières protéiques, soit 1gr,50 à 2gr,80 d'azote; 80 à 150 grammes de sucre de raisin; 4 à 6 grammes de crème de tartre; 3 à 4 grammes d'acides libres (tartrique et malique); 0gr,15 à 0gr,25 d'acide phosphorique; 0gr,05 à 0gr,09 d'acide sulfurique; beaucoup de potasse, très peu de soude; de la chaux et de la magnésie; des traces appréciables de manganèse et de fer, etc.

Nous ne rapporterons pas ici tous les résultats des analyses des différents éléments dosés chaque jour; nous donnerons simplement les *quantités moyennes par jour* pour chaque période de chaque expérience, aussi bien pour les urines que pour les fèces. Nous aurons ainsi l'avantage de ne pas nous encombrer de chiffres et de rendre plus facile l'examen auquel nous allons nous livrer.

Il est bon de faire remarquer, d'ailleurs, que, dans chaque expérience, les résultats d'une même période, une fois l'équilibre nutritif établi et grâce à cet équilibre, *diffèrent extrêmement peu les uns des autres*, et cela est vrai non seulement pour l'azote, mais encore pour tous les éléments urinaires, organiques ou minéraux.

Ces explications préliminaires données, recherchons les déductions qui peuvent être dégagées de l'examen successif des divers résultats analytiques obtenus. Nous verrons que ces déductions sont relativement nombreuses et qu'elles sont très intéressantes.

ni ses propriétés essentielles : nous avions préparé en 1894 quelques bouteilles de jus de raisin qui avaient été abandonnées à la cave et que nous avions pour ainsi dire oubliées. Nous les avons examinées dernièrement, c'est-à-dire après sept années environ. Rien n'était changé, tant au point de vue du goût qu'au point de vue des principales propriétés, et il a suffi de déboucher l'une de ces bouteilles et de l'exposer au contact de l'air, pour qu'au bout de peu de temps la fermentation alcoolique se produisît, comme si le jus de raisin avait été exprimé fraîchement. — Il est bien évident qu'il est préférable, quand on le peut, de faire la cure avec des raisins que l'on vient de cueillir.

Examen et interprétation des résultats.

I. — Les urines éliminées pendant la cure sont moins colorées et de densité plus faible que celles de la période qui précède la cure.

Elles n'ont jamais présenté de dépôt d'urates ou d'acide urique et cependant, dans la période qui précède la cure, il nous a été donné d'observer un léger dépôt d'urates dans quelques urines de l'expérience n° 2 et même des cristaux d'acide urique dans les urines du sujet n° 4 qui a, d'ailleurs, une certaine tendance à faire de la gravelle urique. Il est vrai de dire que ces urines étaient assez concentrées, à cause de la faible quantité de liquide du régime alimentaire.

Nous n'avons pas non plus constaté la présence de sucre, bien qu'il ait été ingéré, grâce au jus de raisin, de 80 à 150 grammes de sucre environ, suivant l'expérience. De semblables remarques ont été faites par les médecins des stations uvales.

En ce qui concerne l'absence de sucre dans les urines, nous croyons qu'il y a quelque intérêt à signaler le fait suivant :

Il s'agit d'un sujet dyspeptique neuro-arthritique qui avait fait à différentes reprises de la glycosurie intermittente (8 à 10 grammes de sucre par 24 heures); quelque temps après, ce sujet ayant absorbé régulièrement pendant une quinzaine de jours une assez grande quantité de raisins, le matin à jeun, ayant fait, en un mot, une véritable cure de raisins, il ne nous a pas été possible, à aucun moment, de constater la présence de sucre dans ses urines,

Il semble donc résulter de ce fait que le sucre du raisin, composé à parties égales de glucose et de lévulose, soit facilement assimilé et comburé par l'organisme.

Les auteurs tels que Voit, Achard et Weil, Charrin, qui se sont occupés de la question de l'assimilation des sucres, ont bien remarqué, en effet, que le coefficient d'assimilation est variable avec le sucre considéré. Ainsi, chez l'individu

sain, F. Voit[1] a montré que la lévulose reparaît difficilement dans l'urine, et MM. Achard et E. Weil[2] ont vu que chez les diabétiques les choses se passent de la même façon. En ce qui concerne le sucre de canne, ces derniers auteurs ont établi que la question était dominée par l'état des fonctions digestives et qu'il fallait tenir compte des conditions dans lesquelles se faisait l'interversion.

L'observation précédente a son importance au point de vue de la thérapeutique des diabétiques; elle permet de supposer qu'une cure de raisins à doses modérées peut être conseillée sans inconvénients — on pourrait dire avec avantages — à certains diabétiques et particulièrement à certains glycosuriques dyspeptiques à foie surmené, comme celui que nous venons de signaler.

Pour expliquer ces résultats, il y a certainement lieu de faire intervenir l'action spéciale que le jus de raisin exerce sur le foie : nous verrons plus loin, en effet, qu'il se produit une suractivité fonctionnelle de cet organe et que la sécrétion biliaire, en particulier, se trouve augmentée. Nous croyons également qu'il faut tenir compte de l'action des sels alcalins à acides organiques et à base de potasse, tartrates et malates, qui se trouvent dans le jus de raisin et qui, d'après MM. Dalché, A. Robin et Mossé, donnent, dans le diabète, de meilleurs résultats que les carbonates alcalins et en particulier que les carbonates de soude.

II. — *La diurèse augmente* notablement et, fait à signaler, dans toutes nos expériences, cette augmentation est particulièrement accentuée le *troisième jour de la cure :* Le volume de l'urine du troisième jour dépasse d'un tiers au moins le volume moyen des urines des autres jours. Cette diurèse abondante contribue à élever la moyenne des autres jours de la cure. Le tableau suivant permet de s'en rendre compte. — Nous avons mis en regard la quantité approximative de jus de raisin absorbée par jour, ainsi que les quantités de sucre et d'azote correspondantes.

1. F. Voit, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1897.
2. Ch. Achard et E. Weil, *Arch. de méd. expérim.* 1898.

L'examen de ce tableau nous montre que, chez les sujets normaux, la diurèse augmente beaucoup pendant la cure et est en rapport direct avec la quantité de jus de raisin absorbée, sans toutefois la dépasser d'une façon appréciable [1].

EXPÉRIENCES OU CURES	PÉRIODES DE CHAQUE EXPÉRIENCE	Volume moyen par jour des urines.	Volume des urines du 3e jour de la cure.	Augmentation moyenne par jour du volume des urines de la cure.	Quantité approximative de jus de raisin absorbée par jour pendant la cure.	Quantité approximative de sucre de raisin contenue dans le jus absorbé par jour.	Quantité approximative d'azote contenue dans le jus de raisin (moyenne par jour).
		cc.	cc.	cc.	gr.	gr.	gr.
I	Avant la cure . . .	920	»	»	»	»	»
	Pendant la cure . .	1645	2010	725	800	100	2
II	Avant la cure . . .	855	»	»	»	»	»
	Pendant la cure . .	1415	1615	560	575 à 600	75 à 80	1,50
III	Avant la cure . . .	1005	»	»	»	»	»
	Pendant la cure . .	2105	2250	1100	1100	140 à 150	2,75
IV	Avant la cure . . .	1025	«	»	»	»	»
	Pendant la cure . .	1720	2000	570	600 à 650	80	1,60

On peut donc dire, en tenant compte de la perte d'eau par la peau (diaphorèse) et par les fèces, que l'augmentation de volume des urines est *sensiblement égale* au volume de liquide ingéré, plus l'eau produite dans l'organisme par la combustion des hydrocarbonés du jus de raisin ou leur transformation en graisse. Nous savons, en effet, que dans la combustion du sucre et des acides organiques (tartrique et malique), aussi bien que dans la transformation du sucre en graisse, il se forme dans un cas comme dans l'autre une

1. Dans l'expérience n° 4, l'augmentation moyenne du volume des urines est un peu plus grande que le volume de jus de raisin absorbé, alors qu'il est légèrement inférieur, ou au plus égal, dans les autres cures; cela tient à ce que le sujet n° 4 n'a pas éprouvé de phénomènes purgatifs pendant l'expérience et aussi à ce que l'action diaphorétique a été peu prononcée; tandis que dans les trois autres cures, ces deux effets ont été plus accentués.

certaine quantité d'*eau* et d'acide carbonique. Nous aurons occasion plus loin de revenir sur ces réactions.

Il ne peut en être autrement que nous venons de le dire *chez des sujets normaux soumis pendant longtemps à un régime invariable;* sans quoi, il faudrait admettre qu'un organisme normal est capable de subir de profondes modifications dans sa partie aqueuse, ce qui n'est pas possible. Une action de courte durée, comme cela a lieu sous l'influence de certains médicaments diurétiques et comme on le voit pour la diurèse du troisième jour de la cure, se conçoit; mais une déperdition d'eau pendant un grand nombre de jours ne se comprendrait plus sans apporter une perturbation profonde dans l'économie normale qui en serait l'objet.

Il est bien évident que la diurèse produite dans nos expériences s'écartera quelque peu de la règle que nous venons de formuler, suivant les variations de poids du corps, suivant que la combustion des hydrocarbonés ou encore la transformation du sucre en graisse seront plus ou moins complètes et suivant que l'eau produite dans ces réactions biologiques sera éliminée ou retenue en totalité ou en partie par l'organisme; mais il ne s'agit ici que de quantités relativement faibles, que les équations précédentes nous permettent d'évaluer approximativement et qui ne peuvent guère dépasser 40 à 50 grammes par jour pour nos expériences. Il n'en est plus de même dans certains états pathologiques d'origine hépatique ou cardiaque où l'on voit s'établir sous l'influence du raisin une diurèse abondante capable d'amener la disparition d'épanchements parfois considérables ayant résisté aux médications généralement employées et de réagir d'une façon tout à fait salutaire sur l'organe malade. Il existe quelques observations et en particulier celle de Pécholier (*Bull. thér.*, 1893) qui sont à ce sujet très édifiantes.

Nous n'insisterons pas davantage en ce moment sur l'utilité de cette diurèse. Nous nous rendrons bien mieux compte de l'importance qu'il faut y attacher quand nous aurons montré l'action de la cure de raisins sur l'acidité des urines

et sur l'élimination de l'acide urique. Ces trois actions, d'ailleurs, se complètent et toutes les fois qu'il y aura lieu d'augmenter la diurèse, de diminuer l'acidité des humeurs et d'empêcher la formation de graviers uriques, la cure de raisins pourra rendre des services.

Les propriétés du jus de raisin ne sont pas limitées, bien entendu, à ce cercle étroit. C'est ainsi, par exemple, qu'apparaîtront les bons effets qu'il exerce sur la lithiase du foie, lorsque nous aurons montré son action sur la sécrétion biliaire

Parmi les éléments qui entrent dans la composition du jus de raisin, il nous est difficile de faire exactement la part de chacun dans l'action diurétique ; mais il n'est pas douteux que c'est surtout aux sucres du raisin qu'il faut attribuer cette propriété et aussi, dans une certaine mesure, aux sels alcalins et aux acides organiques qu'il contient.

On a dit, sans que cela soit démontré, que le tannin renfermé dans la peau du grain de raisin devait concourir à l'augmentation de la diurèse. Nous ne le pensons pas; en tout cas, la peau du raisin blanc n'en contient que des traces et elle n'a pas été ingérée dans nos expériences, ainsi qu'on le recommande généralement dans toutes les cures de raisins.

III. — *L'acidité urinaire est diminuée* en valeur absolue pendant la cure, et cette diminution est d'autant plus prononcée que la quantité de raisin ingérée est plus grande; on conçoit qu'il en soit ainsi. puisqu'elle tient à la combustion dans l'économie des sels à acides organiques du jus de raisin et à leur transformation en carbonates alcalins.

Comme la quantité absorbée dans nos expériences n'a généralement pas été considérable, les effets produits sur l'alcalinité des urines ne pouvaient pas non plus être très accentués.

Toutefois, un certain nombre d'urines de la cure n° 1, où la dose de raisin a été plus grande que dans les autres expériences, ont présenté la réaction *amphotère* au tournesol; mais comme l'acidité a été mesurée à la phénolphtaléine, nous avons toujours trouvé une certaine acidité : on sait, en

effet, que l'acidité des urines est surtout due à l'acide phosphorique incomplètement saturé; or, il faut deux molécules de sodium pour saturer l'acide phosphorique avec la phénolphtaléine comme indicateur coloré, et il n'en faut qu'une et demie avec le tournesol.

Le *degré d'acidité*, c'est-à-dire l'*acidité par litre d'urine*, qui est, au point de vue pathologique et particulièrement au point de vue des affections calculeuses, un facteur beaucoup *plus important* que l'acidité totale, subit une diminution qui, pour nos expériences, atteint 60 p. 100. On sait, en effet, que toutes les fois que la réaction acide d'une urine atteint un certain degré, quel que soit le chiffre total de l'urine émise, l'acide urique tend à se déposer.

IV. — L'*acide urique* diminue en valeur absolue de 12 à 15 p. 100; mais la diminution par *litre d'urine* est beaucoup plus accentuée; elle est voisine de 50 p. 100.

Nous pouvons faire ici une remarque analogue à celle qui vient d'être faite relativement à l'acidité par litre : plus l'urine sera diluée, autrement dit, plus la diurèse sera grande, plus grande aussi sera la quantité d'acide urique qu'elle dissoudra, pour un même degré d'acidité, bien entendu.

Nous montrerons dans un instant que l'urée diminue également, mais un peu moins que l'acide urique, car le rapport de l'urée à l'acide urique a tendance à augmenter.

V. — Les matières fixes totales de l'urine augmentent égèrement et cette augmentation doit être mise entièrement sur le compte des sels du jus de raisin (et particulièrement des sels à acides organiques dont les acides sont brûlés dans l'organisme), car les matières organiques *diminuent*, et nous verrons que la diminution qu'elles subissent est à peu près proportionnelle à celle de l'urée et de l'azote total.

Parmi les matières minérales de l'urine, il n'y a guère que les sulfates qui soient diminués en valeur absolue et relative; nous en donnerons la raison un peu plus loin. L'augmentation des chlorures est sensible; elle est en moyenne de 12 à 15 p. 100.

VI. — L'*acide phosphorique* ne subit pas de variations bien apparentes en valeur absolue, excepté dans l'expérience n° 3, où l'augmentation est très nette, à cause de la plus grande quantité de raisin absorbée; mais le rapport de l'acide phosphorique à l'azote total augmente généralement. Cette augmentation s'explique par la diminution de la désassimilation azotée que nous mettrons en évidence tout à l'heure et par l'apport des phosphates du jus de raisin.

Quant à affirmer qu'il y a *épargne de phosphore*, c'est-à-dire assimilation d'une partie de l'acide phosphorique du jus de raisin, nous avons des raisons sérieuses de croire qu'il en est ainsi, mais il nous est difficile de le démontrer d'une façon irréfutable, parce que nous ne connaissons pas la *quantité exacte* de pépins ingérée dans nos expériences. Or les pépins ne sont pas attaqués daus l'intestin et ils viennent augmenter les phosphates des excréments, puisque leurs cendres en contiennent 50 p. 100 de leur poids.

Pour résoudre la question d'une façon satisfaisante, il faudrait pouvoir établir que l'apport d'acide phosphorique, en dehors des phosphates du régime alimentaire, dépasse en valeur absolue l'augmentation subie par l'acide phosphorique des urines (que nous savons être très peu importante dans nos expériences).

Même en admettant qu'il n'ait été absorbé que la moitié des pépins — ce qui est plutôt au-dessous de la réalité, — on arrive à conclure que l'organisme a dû retenir une certaine quantité d'acide phosphorique. Si on avait fait usage de jus de raisin préparé d'avance et séparé des pépins, on aurait eu tous les éléments nécessaires pour être fixé exactement. — Nous n'avons pas jugé à propos de rapporter les nombreux dosages d'acide phosphorique urinaire que nous avons faits, à cause justement de l'impossibilité de résoudre cette question d'une façon définitive, en raison même de nos conditions expérimentales.

VII. — *Du côté de l'intestin*, les phénomènes péristaltiques sont généralement augmentés et nous avons déjà dit que l'action évacuante peut se traduire dans certains cas par de

véritables phénomènes diarrhéiques analogues à ceux produits par un purgatif. Le poids des selles augmente de plus du double; elles sont plus aqueuses, plus riches en azote et en matières minérales que celles de la période qui précède la cure. Les phosphates subissent également une augmentation, grâce *surtout aux phosphates des pépins* de raisin. Le dosage des phosphates des excréments n'a donc pas ici toute l'importance qu'il aurait eue, si on avait ingéré du jus entièrement privé de pépins.

Le tableau ci-joint nous donne les résultats dont il vient d'être question. Il nous permet également de constater — et cette remarque a son utilité — que l'augmentation moyenne par jour de l'azote des fèces est plus faible que l'azote contenu dans le jus de raisin absorbé chaque jour.

	EXPÉRIENCE I		EXPÉRIENCE II	
	AVANT LA CURE	PENDANT LA CURE	AVANT LA CURE	PENDANT LA CURE
	gr.	gr.	gr.	gr.
Excréments frais. . . (moyenne par jour).	106,00	254,00	115,00	250,00
Azote éliminé par les fèces. —	1,48	2,44	1,62	2,16
Matières minérales. . —	2,15	3,90	2,15	3,45
Acide phosphorique . —	0,51	0,78	0,61	0,94

Nous n'avons recueilli les excréments et dosé l'azote qu'ils contenaient que dans deux expériences, n° 1 et n° 2, à cause des difficultés et du côté désagréable de l'opération.

La propriété laxative du jus de raisin en fait un *désinfectant intestinal* au même titre que les purgatifs; la diminution des phénols-sulfates des urines en est la preuve (voir plus loin les résultats concernant les phénols-sulfates).

A côté de l'action sur l'intestin et de l'action diurétique, nous devons également mentionner une action diaphorétique, d'autant plus prononcée que l'on prend davantage d'exercice.

VIII. — Voyons maintenant les modifications survenues simultanément dans l'azote total urinaire et l'azote des fèces.

Disons tout d'abord — nous le démontrerons ensuite — qu'il y a *fixation d'azote dans l'économie*, en un mot, qu'il y a *épargne des matières azotées*.

La simple considération de l'azote urinaire et de l'azote des fèces, *avant* et *pendant* la cure, va nous permettre de mettre en évidence, d'une façon très nette, ce ralentissement dans la désassimilation azotée et d'évaluer très approximativement la quantité d'albumine fixée. Nous aurons là en même temps une démonstration intéressante du fait physiologique connu, à savoir « que les hydrates de carbone jouent le rôle d'aliment d'épargne vis-à-vis des matières albuminoïdes et favorisent aussi l'assimilation et la fixation des graisses ».

Nous allons considérer l'azote éliminé par les urines comme représentant la partie de l'azote alimentaire qui a pénétré dans l'économie, qui, en un mot, a été absorbée par l'intestin, l'autre partie étant évacuée avec les excréments.

Il est bien entendu qu'un tel raisonnement exige que l'équilibre azoté correspondant au régime suivi soit établi, c'est-à-dire, qu'il y ait fixité dans la quantité d'azote éliminée par les urines et que le poids du corps reste invariable.

Nous ne tenons pas compte de la fraction des sucs digestifs ainsi que des déchets épithéliaux de l'intestin rejetés par les fèces, bien qu'ayant fait partie, en réalité, du mouvement nutritif; mais la quantité d'azote ainsi éliminée est négligeable au point de vue expérimental.

Dans ces conditions, nous pouvons donc considérer l'azote total urinaire comme égal à l'azote absorbé avec les aliments, moins l'azote des fèces. Ceci revient à dire que, pour la *période qui précède la cure*, dans les expériences n° 1 et n° 2, l'azote qui a pénétré dans l'organisme et qui, par conséquent, a pris réellement part au mouvement nutritif des corps azotés, est respectivement égal à :

18gr,487 = 19gr,975 — 1gr,488 pour l'expérience n° 1.
18gr,358 = 19gr,986 — 1gr,628 — n° 2.

Un raisonnement analogue, pour la *période de la cure*,

va nous permettre de déterminer l'azote entré dans l'organisme :

Pour l'expérience n° 1, cet azote est égal à l'azote des aliments du régime ($19^{gr},975$) qui est resté le même qu'avant la cure, plus l'azote provenant du jus de raisin absorbé (2^{gr}), moins l'azote éliminé par les fèces ($2^{gr},445$) dont la quantité a été augmentée sous l'influence de l'action laxative :

$$(19^{gr},975 + 2^{gr}) - 2^{gr},445 = 19^{gr},530.$$

Pour l'expérience n° 2, on aura :

$$(19^{gr},986 + 1^{gr},50) - 2^{gr},16 = 19^{gr},326.$$

L'azote fixé par l'économie, par jour, sera égal à l'azote entré dans l'organisme, moins l'azote correspondant éliminé par les urines, soit :

$19,530 - 16,887 = 2^{gr},643$ pour l'expérience n° 1.
$19,326 - 17,540 = 1^{gr},786$ — n° 2.

Les quantités d'albumine correspondantes seront respectivement :

$2,643 \times 6,25 = 16^{gr},518$ pour l'expérience n° 1.
$1,786 \times 6,25 = 11^{gr},162$ — n° 2.

Les chiffres précédents représentent, pour chaque expérience, la quantité moyenne d'albumine fixée par jour; pour les sept jours de la cure, l'albumine fixée par l'organisme sera égale à :

$115^{gr},6$ pour l'expérience n° 1.
$78^{gr},1$ — n° 2.

Le tableau ci-après résume clairement les faits que nous venons d'exposer.

Ces quantités d'albumine correspondent respectivement à :

$115,6 \times 4,1 = 474$ calories.
$78,1 \times 4,1 = 320$ —

Nous avons ainsi les calories utilisées dans chaque cas, c'est-à-dire *mises en réserve* sous forme d'albumine et qui ont

EXPÉRIENCES OU CURES	PÉRIODES DE CHAQUE EXPÉRIENCE	Azote total éliminé par les urines (moyenne par jour).	Azote éliminé par les fèces (moyenne par jour).	Quantité approximative d'azote contenue dans le jus absorbé.	Total de l'azote urinaire et de l'azote des fèces (moyenne par jour).	Azote ayant participé aux mutations nutritives.	Azote fixé pendant la cure (moyenne par jour).	Albumine correspondante à l'azote fixé par jour.
		gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
I	Avant la cure	18,487	1,488	»	19,975	18,487	»	»
	Pend. la cure	16,887	2,445	2,00	19,332	19,530	2,643	16,518
II	Avant la cure	18,358	1,628	»	19,986	18,358	»	»
	Pend. la cure	17,540	2,160	1,50	19,700	19,326	1,786	11,162

été *empruntées* aux matières hydrocarbonées du jus de raisin.

Évaluons, d'autre part, les calories fournies par le sucre de raisin dans chaque expérience, nous déterminerons ensuite la quantité qui reste disponible.

« Nous ferons remarquer, auparavant, que cette détermination ne peut être qu'approximative, car la quantité de sucre de raisin absorbée ne nous est connue qu'à quelques grammes près et nous ne tenons pas compte des acides organiques qui sont pourtant brûlés à l'état d'acide carbonique et d'eau; nous négligeons en outre le faible apport de calories dû à l'albumine de ce même jus (qui vient s'ajouter à l'albumine du régime), car la perte d'azote par les fèces *pendant* la cure est plus grande qu'*avant* la cure, et cette augmentation compense en grande partie l'apport d'azote dû au jus de raisin. Quoi qu'il en soit, on peut dire que l'erreur ainsi commise est peu importante et peut être négligée sans inconvénient pour notre raisonnement et les conclusions qui s'en dégageront. »

Le nombre de calories fournies par le sucre de raisin pendant les 7 jours de la cure, sachant que l'on absorbe en moyenne 100 grammes de sucre dans l'expérience n° 1 et 75 grammes dans l'expérience n° 2, sera :

$100 \times 4,1 \times 7 = 2870$ calories pour l'expérience n° 1.
$75 \times 4,1 \times 7 = 2152$ — — n° 2.

Il reste donc disponible pour chaque expérience :

2870 — 474 = 2 396 calories.
2152 — 320 = 1 832 —

Ainsi, sur 2 870 calories fournies dans la première expérience, 474 seulement ont servi à l'épargne de l'albumine et, dans la deuxième expérience, sur 2 152 calories, 320 ont été utilisées de la même façon.

On peut donc dire que, en moyenne, 15 p. 100 des calories ont été mises en réserve sous forme d'albumine, ce qui est relativement considérable[1].

Les calories *disponibles* (soit 85 p. 100 environ) devraient donc, théoriquement, être emmagasinées, ce qui donnerait :

$\frac{2396}{9,3}$ = 257gr,6 de graisse pour l'expérience n° 1.
$\frac{1832}{9,3}$ = 197gr, — — n° 2.

De sorte que l'augmentation de poids du corps, pour la durée de nos expériences (7 jours), devrait être :

115gr,6 + 257gr,6 = 373gr,2 (expérience n° 1).
78gr,1 + 197gr, = 275gr,1 (expérience n° 2).

Mais, en réalité, l'augmentation a été moins prononcée. Il faut l'attribuer à ce qu'une partie des calories disponibles a été utilisée d'autre façon : d'abord, le travail qui s'accomplit dans l'intestin en absorbe une certaine quantité; d'autre part, l'organisme n'est sans doute pas resté absolument, pendant la cure, dans les mêmes conditions expérimentales au point de vue du travail fourni. Enfin, il y a *perte d'une certaine quantité d'eau* provenant justement des modifica-

1. Krug, dans une expérience fort intéressante faite sur lui-même (*Ueber Fleischmast beim Menschen*, publiée dans C. von Norden, Berlin, 1894), n'a pas obtenu un aussi bon résultat : avec un surcroît de 1 700 calories par jour sous forme de graisse et de sucre, il n'a pu réaliser qu'un gain de 3gr,3 d'azote par jour; c'est-à-dire que 5 p. 100 seulement des calories excédentes ont servi à fixer de l'albumine et 95 p. 100 à augmenter les réserves en graisse. Peut-être faut-il attribuer cette différence à ce que le pouvoir d'épargne des hydrates de carbone vis-à-vis des matières albuminoïdes l'emporte nettement sur celui des graisses.

tions subies par les hydrocarbonés, soit qu'il y ait *combustion complète* de ces hydrocarbonés avec réduction de leur molécule en H^2O et CO^2, soit qu'il y ait transformation du sucre en graisse.

Quant à fixer d'une façon exacte cette augmentation de poids, nous ne pouvons le faire, parce que la balance que nous avions à notre disposition n'était pas suffisamment sensible pour nous permettre une telle détermination. — Nous avons constaté une augmentation de poids *moins forte* que celle indiquée théoriquement (ce qui est logique d'ailleurs); c'est tout ce que nous pouvons affirmer.

Avant d'abandonner cette question, nous tenons à faire remarquer qu'il faut bien se garder de croire que l'engraissement produit par la cure de raisins se développe outre mesure. Les médecins des stations uvales ont constaté dans certains cas une augmentation de poids allant jusqu'à 4 ou 5 livres pour une cure de 1 mois à 5 semaines, mais on ne va guère au delà. Dès que le corps est arrivé à cet état qui résulte d'une bonne assimilation, il reste stationnaire. L'équilibre se maintient ensuite malgré le relâchement du ventre et une augmentation relative des sécrétions. L'engraissement azoté particulièrement ne peut se continuer pendant longtemps, car ce pouvoir de fixation azotée (d'assimilation azotée) dépend essentiellement de *l'énergie de développement des cellules;* en un mot, il est *fonction de l'activité cellulaire* et il arrive un moment où l'organisme a une tendance à rétablir l'équilibre azoté.

En résumé, nous voyons que l'une des qualités intéressantes de la cure de raisins, — en dehors de celles que nous avons déjà signalées et de celles non moins importantes qu'il nous reste à déduire des résultats de nos expériences, — c'est d'exercer une action protectrice, ou plus exactement une action d'épargne vis-à-vis des matières albuminoïdes de l'organisme; c'est, en un mot, de *diminuer la désassimilation azotée*, de permettre un « engraissement azoté » et aussi de mettre *en réserve des calories* sous forme de graisse.

C'est là une qualité particulièrement précieuse dans certaines *maladies à dénutrition rapide*, telles que la tuberculose où il y a en même temps *déminéralisation*. On trouve, en effet, avec le jus de raisin, à la fois cette action d'épargne qui constitue une résistance à la dénutrition et les principes minéraux nécessaires pour atténuer les effets de la déminéralisation.

Peut-être est-ce le moment de faire remarquer cette sorte d'*opposition d'action* (au point de vue de la désassimilation) qui existe entre les purgatifs et la cure de raisins qui a également la propriété d'agir comme purgatif ou laxatif : la différence est tout à l'*avantage* de cette dernière qui réalise les bienfaits d'une action évacuante, tout en jouant le rôle d'épargne et, par conséquent, sans amener d'amaigrissement et sans augmenter la désassimilation azotée, comme cela a lieu avec les purgatifs[1]. Cet avantage est d'autant plus précieux que cette médication peut être continuée longtemps sans inconvénients, ce qui permet d'agir plus profondément et de ramener le fonctionnement normal des organes.

IX. — Nous venons de voir que l'action d'épargne azotée se traduit par une diminution notable dans l'élimination de l'azote total urinaire. Le tableau ci-joint nous permet de

EXPÉRIENCES OU CURES	PÉRIODES DE CHAQUE EXPÉRIENCE	AZOTE TOTAL URINAIRE — moyenne par jour	AZOTE DE L'URÉE — moyenne par jour	URÉE — moyenne par jour	RAPPORT AZOTURIQUE MOYEN (p. 100 d'azote total)
		gr.	gr.	gr.	
I	Avant la cure . .	18,487	16,989	36,405	91,9
	Pendant la cure .	16,887	15,654	33,544	92,7
II	Avant la cure . .	18,358	16,759	35,925	91,3
	Pendant la cure .	17,540	16,154	34,615	92,1

1. H. Moreigne, *Arch. de méd. expérim.*, juillet 1900, et *Bull. de la Soc. de biol.*

EXPÉRIENCES OU CURES	PÉRIODES DE CHAQUE EXPÉRIENCE	AZOTE TOTAL URINAIRE — moyenne par jour	AZOTE DE L'URÉE — moyenne par jour	URÉE — moyenne par jour	RAPPORT AZOTURIQUE MOYEN (p. 100 d'azote total)
		gr.	gr.	gr.	
III	Avant la cure . .	18,254	16,520	35,400	90,5
	Pendant la cure .	17,223	15,810	33,878	91,8
IV	Avant la cure . .	13,408	12,617	27,036	94,1
	Pendant la cure .	12,575	11,683	25,035	92,9

constater que le ralentissement qui se produit dans la désassimilation est général et se retrouve dans toutes nos expériences [1].

L'*azote de l'urée* subit une diminution sensiblement parallèle à celle de l'azote total, car le *rapport azoturique* ou coefficient d'élaboration azotée est peu modifié dans sa valeur, d'une période à l'autre; il a plutôt une tendance à augmenter, mais l'augmentation ne dépasse guère 1 ou 2 p. 100. Toutefois, nous avons remarqué — en dehors de nos expériences — que les jours où l'on prend davantage d'exercice, où l'on marche plus que d'habitude et, par conséquent, où les combustions des hydrocarbonés sont plus actives, l'accroissement du rapport azoturique s'accentue et paraît par cela même indiquer une *élaboration azotée plus parfaite*. Ce fait justifierait la recommandation que l'on fait généralement dans les stations uvales, de marcher beaucoup pendant la cure de raisins. Mais il y a un autre avantage sur lequel nous reviendrons plus loin, c'est que les oxydations intra-organiques augmentent *par rapport* à la période antérieure; il y a formation d'une plus grande quantité d'acide carbonique et la *ventilation pulmonaire augmente* également.

1. Nous rappelons que nous n'indiquons dans nos tableaux que les *résultats moyens par période*, afin d'éviter l'encombrement des chiffres et rendre plus apparentes les déductions qui en découlent; d'ailleurs, pour chaque période, les résultats ne diffèrent entre eux que de quelques centigrammes seulement.

Si les rapports azoturiques de nos expériences paraissent un peu élevés, cela tient aux régimes suivis, assez riches en viande.

D'après les résultats précédents, on peut donc dire, en nous servant d'une expression que nous avons déjà employée autre part, que si la désassimilation azotée se trouve *ralentie en quantité*, la *qualité*, c'est-à-dire la *perfection* suivant laquelle s'effectue cette élaboration azotée, est peu augmentée, surtout lorsque le travail fourni reste sensiblement le même avant et pendant la cure, comme cela a eu lieu dans nos expériences.

Le *rapport de l'urée aux matières organiques* confirme les indications fournies par le rapport azoturique. Les variations subies par ces deux rapports sont en effet de même sens et de même ordre de grandeur. C'est ainsi que dans l'expérience n° 3, par exemple, le rapport de l'urée aux matières organiques, qui était de 80,1 p. 100 dans la période qui précède la cure, devient 81,3 p. 100 pendant la cure. Ce rapport nous montre en outre que les matières organiques éliminées sont, comme l'urée qui en constitue d'ailleurs la majeure partie, diminuées en valeur absolue pendant la cure et que cette diminution doit être attribuée à la même cause, c'est-à-dire, à l'épargne des matières azotées.

X. — Arrivons maintenant à l'examen des *soufres urinaires*. Signalons d'abord les modifications qu'ils subissent; nous chercherons ensuite à en déterminer la signification.

Le soufre total n'a pas diminué en valeur absolue et le rapport du soufre total à l'azote total $\frac{ST}{AzT}$ a nettement augmenté. Le soufre complètement oxydé (SO^3 total) a diminué en valeur absolue ainsi que son rapport au soufre total; il en est de même de son rapport à l'azote total et à l'azote de l'urée. Inversement, le soufre incomplètement oxydé a augmenté en valeur absolue, ainsi que son rapport au soufre total. L'acide sulfurique à l'état de phénols-sulfates est diminué.

Le tableau suivant résume toutes ces données. Les soufres n'ont été dosés que dans les expériences n° 2 et n° 4.

La différence assez sensible qui existe entre les résultats des deux expériences tient à ce que les régimes suivis pré-

sentent eux-mêmes des différences notables; nous avons déjà eu l'occasion de le faire remarquer au début de ce travail.

EXPÉRIENCES OU CURES	PÉRIODES DE CHAQUE EXPÉRIENCE	Soufre total exprimé en SO^3 (moyenne par jour)	Acide sulfurique total (des sulfates et phénols-sulfates) (moyenne par jour).	Soufre incompl. oxydé exprimé en SO^3 (moyenne par jour).	Augmentation p. 100 du soufre incomplètement oxydé.	Rapport moyen du S compl. oxydé au S total $\frac{SO^3}{ST}$ p. 100.	Rapport moyen du S total à l'azote total $\frac{ST}{Az\,T}$ p. 100.	Rapport moyen de SO^3 à l'azote total $\frac{SO^3}{Az\,T}$ p. 100.	Rapport moyen de SO^3 à l'azote de l'urée $\frac{SO^3}{Az\,U}$ p. 100.	Diminution p. 100 des phénols-sulfates.
		gr.	gr.	gr.						
II	Avant la cure	3,102	2,552	0,550	«	82,3	16,9	13,9	15,2	»
	Pendant la cure	3,115	2,322	0,792	30,5	74,6	17,7	13,2	14,3	15,8
IV	Avant la cure	2,313	1,857	0,452	»	80,3	17,2	13,8	14,7	»
	Pendant la cure	2,340	1,652	0,688	51,0	68,4	18,6	13,2	14,1	28,0

Considérons tout d'abord le soufre total et le rapport du soufre total à l'azote total $\frac{ST}{AzT}$ et demandons-nous comment il se fait que le soufre n'ait pas subi une diminution parallèle à celle de l'azote; en d'autres termes, pourquoi le rapport $\frac{ST}{AzT}$ n'est-il pas augmenté?

Il est bien évident que l'action d'épargne qui s'exerce sur les matières protéiques ne peut être incriminée comme étant la cause de la variation du rapport $\frac{ST}{AzT}$, bien au contraire; car cette action d'épargne se fait nécessairement sentir aussi bien sur le soufre que sur l'azote, puisque ces deux éléments font l'un et l'autre partie de la molécule albuminoïde protégée ou fixée et, logiquement, le soufre urinaire aurait dû subir une diminution parallèle à celle de l'azote, ce qui veut dire qu'il ne pourrait se produire, de ce chef, aucune modification dans la valeur du rapport du soufre total à l'azote total.

Il faut donc chercher autre part la cause de cette non-diminution du soufre total qui équivaut, en la circonstance,

à une *augmentation* en valeur absolue, puisqu'il devrait se trouver diminué de toute la quantité que l'organisme a fixée à l'état d'albumine[1].

On ne peut pas non plus faire intervenir l'apport, très minime, d'ailleurs, de matière albuminoïde contenue dans le jus de raisin absorbé, puisque — nous venons de le dire — il y a épargne d'albumine malgré cet apport et que, d'autre part, cette albumine ingérée ne peut pas par elle-même modifier la valeur du rapport $\frac{ST}{AzT}$.

Enfin, l'acide sulfurique des sulfates du jus de raisin peut-il suffire seul à expliquer l'augmentation du soufre urinaire et de son rapport à l'azote total? Nous allons voir qu'il n'en est rien.

Le dosage des sulfates du jus de raisin qui a servi dans nos expériences nous a montré que la proportion d'acide sulfurique ne dépassait pas $0^{gr},08$ pour 1000 grammes de jus. Comme la quantité de raisin absorbée dans les deux cures où les soufres urinaires ont été dosés était sensiblement la même et correspondait approximativement à 600 grammes de jus, on peut évaluer à environ $0^{gr},05$ la quantité de SO^3 du jus.

Or, en admettant même que ces $0^{gr},05$ de SO^3 soient entièrement absorbés par la muqueuse intestinale, ils ne modifieraient pas d'une manière sensible le rapport du soufre total à l'azote total et ne suffiraient pas à expliquer son augmentation ainsi que celle du soufre total. D'autre part, l'acide sulfurique total éliminé par l'urine est très nettement diminué ainsi que son rapport à l'azote total $\frac{SO^3}{AzT}$ et au soufre total $\frac{SO^3}{ST}$. On ne peut donc pas attribuer à l'acide sulfurique urinaire l'augmentation du soufre total et du rapport $\frac{ST}{AzT}$.

Nous sommes ainsi amené successivement et par exclu-

1. Ainsi l'azote épargné dans chacune des deux expériences du tableau étant respectivement de $2^{gr},648$ et $1^{gr},786$, la quantité correspondante de soufre qui a dû être épargnée en même temps est environ de $0^{gr},20$ et $0^{gr},13$.

sion à admettre que cette augmentation ne peut être imputée qu'à une formation intra-organique de principes sulfurés, plus riches en soufre que l'albumine, qui sont ensuite éliminés par l'urine.

Nous avons établi autre part[1] que, dans de semblables conditions, il fallait songer à une *suractivité de la fonction biliaire*, c'est-à-dire, à une augmentation de soufre d'origine biliaire qui contient dans sa molécule vingt fois plus de soufre que la molécule albuminoïde, pour une même quantité d'azote, — toutes choses égales d'ailleurs.

L'augmentation du soufre neutre en valeur absolue et relative vient donner un appui à ces conclusions.

Ainsi donc, nous constatons une *augmentation de la sécrétion biliaire*. Mais à quels éléments du jus de raisin faut-il attribuer cette propriété? Il est probable qu'il y a là une résultante d'action de plusieurs éléments et que l'un des principes qui agissent le plus efficacement est la crème de tartre, qui se trouve dans le jus en assez grande quantité. On sait aussi, d'autre part, que parmi les hydrates de carbone, le sucre de raisin (glucose et lévulose) est un de ceux qui enrichissent le plus le foie en glycogène et que la lévulose, qui est un de ses composants, se transforme très facilement en glycogène, puisque cette transformation a même lieu chez le diabétique[2].

Nous avons donc des raisons de croire que la *fonction glycogénique*, comme la *sécrétion biliaire*, se trouve *suractivée*. Et, en faisant appel à la solidarité qui doit exister entre les diverses fonctions du foie, nous pouvons dire que, sous l'influence du jus de raisin, il se produit une *suractivité fonctionnelle* de cet organe.

De là découlent des indications thérapeutiques importantes, qui justifient l'usage de la cure de raisins dans un grand nombre d'affections et qui donnent l'explication des faits cliniques observés par les médecins des stations uvales.

1. H. Morrigne, Action du salicylate de soude sur la nutrition (*Arch. méd. expérim.*, mai 1900).
2. Achard et Weil, *loc. cit.*

XI. — Nous avons signalé plus haut l'augmentation du soufre incomplètement oxydé tant en valeur absolue que par rapport au soufre total et à l'acide sulfurique. Mais ici deux questions se posent : Devons-nous attribuer exclusivement cet accroissement au soufre d'origine biliaire que l'on sait, en effet, être oxydé difficilement et dans de très faibles proportions dans son passage à travers l'organisme, ou bien, devons-nous admettre qu'il se produit en même temps une action venant s'ajouter à la dernière et consistant en une diminution des oxydations intra-organiques ?

La première action, c'est-à-dire l'*hypersécrétion biliaire*, n'est pas douteuse; nous l'avons mise en évidence sans même faire intervenir les phénomènes d'évacuation intestinale qui ont cependant pour résultat de rendre moins apparente cette influence, en entraînant au dehors, avant que l'absorption par la muqueuse intestinale ne soit achevée, une partie des acides biliaires ou de leurs dérivés. Cela est si vrai que l'on voit, dans l'expérience n° 2, où l'action laxative est assez prononcée, le soufre incomplètement oxydé ainsi que son rapport au soufre total augmenter proportionnellement beaucoup moins que dans l'expérience n° 4, où la quantité des fèces a été relativement peu modifiée (le sujet étant constipé avant l'expérience).

Mais nous croyons aussi pouvoir affirmer qu'il se produit, dans les conditions de nos expériences, une *diminution des oxydations intra-organiques :* On constate, en effet, une diminution dans la quantité de SO^3 éliminée tant en valeur absolue que par rapport au soufre total, à l'azote total et à l'azote de l'urée, et nous savons bien que SO^3 est, en réalité, l'élément urinaire qui *reflète le mieux les oxydations intra-organiques*.

La diminution de SO^3 aurait été toute naturelle si elle était restée parallèle à la diminution de l'azote total, puisqu'elle est la conséquence de l'épargne des matières protéiques, c'est-à-dire, de la diminution de la désassimilation azotée et que presque tout l'acide SO^3 urinaire provient des albumines désassimilées (les aliments ne contenant qu'une très petite quantité de sulfates, quelques centigrammes seu-

lement); mais cette diminution *va au delà des limites* que lui assigne l'action d'épargne, car le rapport $\frac{SO^3}{AzT}$ (et même celui de $\frac{SO^3}{AzU}$) a subi une diminution sensible.

On pourrait peut-être supposer, dans le but de justifier la diminution de SO^3, que les sulfates des aliments ont été absorbés en moins grande quantité par l'intestin, du fait de l'action évacuante. Cette hypothèse doit être écartée : nous en trouvons la meilleure preuve dans les résultats fournis par l'expérience n° 4, dans laquelle il ne s'est manifesté qu'un effet laxatif insignifiant et dans laquelle, par conséquent, l'absorption intestinale a eu le temps de se faire normalement. Or, dans cette expérience, l'acide sulfurique urinaire a subi, par rapport à l'azote total et aussi en valeur absolue, une diminution *au moins égale* à celle de l'expérience n° 2, où les évacuations ont été relativement abondantes. D'autre part, comme la quantité de sulfates des aliments est toujours très minime, la perte susceptible de se produire du côté de l'intestin se trouverait sensiblement compensée par les sulfates du jus de raisin.

Enfin, nous pouvons encore produire l'argument suivant : on constate pendant la cure une augmentation notable des matières salines des urines, grâce aux sels du jus de raisin, et il est curieux de remarquer que la plupart des éléments minéraux urinaires augmentent, alors que les sulfates diminuent; et cependant, l'action purgative par elle-même devrait provoquer l'augmentation de SO^3, puisque les purgatifs accroissent les oxydations et la désassimilation azotée[1].

Il n'est donc pas douteux que nous nous trouvons, dans nos expériences, en présence d'une diminution des oxydations. Cette diminution peut s'expliquer en admettant que la *puissance oxydante de l'organisme*, qui se résume en somme dans l'action de ses diastases oxydantes, se trouve *absorbée plus spécialement* par la combustion des hydrates de carbone contenus dans le jus de raisin, lesquels sont beaucoup plus facilement oxydables que les principes provenant

1. H. Morrigne, *loc. cit.*

de la régression des matières albuminoïdes et tout particulièrement que les produits sulfurés d'origine biliaire.

L'*épargne des matières azotées* et la *formation de graisse* aux dépens d'une partie des hydrates de carbone du raisin se concilient très bien avec la diminution des oxydations et apporte un argument de plus en faveur de cette déduction.

On sait, en effet, que la fraction de sucre de raisin non utilisée à fournir, par sa combustion, l'énergie nécessaire à l'organisme, est mise en réserve à l'état de graisse, sous l'influence d'un *phénomène anaérobie*, c'est-à-dire *sans emprunt d'oxygène*, ainsi que l'a montré M. Hanriot, qui a exprimé cette transformation par l'équation suivante :

$$\underset{\text{sucre}}{13C^6H^{12}O^6} = \underset{\text{graisse}}{C^{55}H^{104}O^6} + 23CO^2 + 26H^2O.$$

Cette réaction indique qu'il sera expulsé par l'*expiration* une grande quantité d'acide carbonique, et cela sans apport d'oxygène par les poumons.

La partie de sucre, au contraire, qui aura subi une combustion complète exigera pour brûler son carbone un volume d'oxygène égal au volume de CO^2 formé :

$$C^6H^{12}O^6 + 6O^2 = 6CO^2 + 6H^2O.$$

Ceci pour le sucre ; mais les acides organiques du jus de raisin (acides tartrique et malique) concourent également, quoique dans une proportion moindre, à la formation de l'énergie nécessaire.

Si nous considérons l'acide tartrique qui est le plus important, cet acide renfermant dans sa molécule plus d'oxygène qu'il n'en faut pour brûler tout son carbone, il doit en résulter une production de CO^2 (en volume) plus grande que le volume d'oxygène emprunté au milieu sanguin :

$$\underset{\text{acide tartrique}}{2C^4H^6O^6} + 5O^2 = 8CO^2 + 6H^2O.$$

L'examen de ces réactions biologiques nous montre que dans tous les cas — qu'il y ait combustion complète des

hydrocarbonés du jus de raisin ou qu'il y ait en même temps, ce qui est le cas, formation de graisse — il se produira de l'*eau* qui pourra être éliminée par les reins et une *grande quantité de* CO^2 qui devra être expulsée par les poumons, mais que le volume de CO^2 formé sera d'autant plus grand que la quantité de graisse mise en réserve sera plus considérable.

Il est donc permis de dire que, si les gaz de la respiration avaient été analysés dans nos expériences, on aurait sûrement trouvé un coefficient respiratoire plus grand que l'unité, mais qui s'en serait rapproché d'autant plus que la quantité de sucre brûlée aurait été plus grande.

Les considérations précédentes nous font prévoir que, plus le sujet d'expérience fournira de travail (marche, exercice quelconque), autrement dit, plus il dépensera d'énergie, plus il brûlera de sucre ou autres hydrocarbonés et plus aussi la quantité d'oyygène absorbée par les poumons et la quantité d'acide carbonique expirée seront considérables. Il en résultera une ventilation pulmonaire *plus active*, une élaboration azotée et des oxydations *plus parfaites :* nous avons remarqué, en effet, que les jours où l'on marchait plus que d'habitude, l'acide sulfurique augmentait pendant que le soufre incomplètement oxydé diminuait et que le rapport azoturique subissait un certain accroissement.

Ces derniers faits justifient ce que l'expérience a appris, à savoir que la promenade et l'exercice au grand air favorisent au plus haut degré les bons effets de la cure de raisins.

Tels sont les résultats, féconds en applications thérapeutiques, auxquels nos recherches nous ont conduit.

CONCLUSIONS

Nous pouvons résumer les principales conclusions qui se dégagent de nos recherches en disant que, sous l'influence du jus de raisin (cure de raisins), il se produit :

« Une augmentation de la diurèse ;

« Une diminution du degré d'acidité des urines ;

« Une diminution en valeur absolue et relative de l'acide urique ;

« Une action dérivative sur l'intestin (action laxative);

« Une diminution des fermentations intestinales ;

« Une action d'épargne vis-à-vis des matières azotées (un engraissement azoté), c'est-à-dire une diminution dans la désassimilation azotée et cela sans que la perfection de cette désassimilation azotée soit diminuée. Il est à remarquer que cette action d'épargne se manifeste malgré l'action laxative produite, laquelle action a la propriété, ainsi que nous l'avons démontré autre part, d'augmenter la désassimilation azotée ainsi que les oxydations. C'est là un *avantage* sur les purgatifs ordinaires ou médicamenteux, avantage d'autant plus précieux que la cure de raisins peut être continuée longtemps sans inconvénients ;

« Une fixation de graisse dans l'organisme ;

« Une suractivité de la fonction hépatique et en particulier de la sécrétion biliaire. Cette propriété est fort importante et explique les bienfaits de cette médication dans beaucoup de cas pathologiques;

« Par son pouvoir d'épargne des matières azotées et de fixation des graisses ajouté aux sels minéraux du raisin, la cure de raisins se trouve indiquée dans les maladies à dénutrition rapide et à échanges exagérés, telles que la tuberculose. Elle fournit, en effet, grâce aux hydrates de carbone qui y sont contenus, des principes combustibles qui protègent ceux de l'organisme, etc., etc. »

Tous ces faits sont d'une réelle importance. Ils montrent que le jus de raisin agit sur plusieurs grandes fonctions de l'organisme ; ils font ressortir ses multiples propriétés thérapeutiques et permettent d'expliquer — et même d'en prévoir de nouveaux — les nombreux et bons résultats relatés par les médecins des stations uvales dans les diverses affections ou états pathologiques que nous avons énumérés au début de ce travail et qu'il est inutile de rappeler.

La médication par le raisin a un grand avantage, c'est

d'être acceptée avec plaisir par presque tous les malades et en particulier par les enfants. Elle est absolument inoffensive et peut être continuée pendant de nombreuses semaines sans inconvénients.

Comme le chasselas est abondamment répandu en France, qu'il est cultivé à peu près partout et qu'il atteint une maturité parfaite, nous pouvons, au sein de notre famille, sans faire de voyages dispendieux et sans même se déplacer, utiliser cette médication naturelle trop peu connue chez nous, qui est aussi simple qu'elle est facile et agréable, et dont les effets salutaires sont constatés chaque année sur un grand nombre de personnes.

Il est regrettable que nous ne sachions pas mieux tirer parti de ressources précieuses que la nature a mises généreusement à notre disposition.

V

SUR LA RÉPARATION DU CARTILAGE ARTICULAIRE

PAR

E. LEFAS

Malgré sa structure en apparence peu compliquée, malgré les nombreuses études dont il a été l'objet[1], le cartilage a encore bien des points de son histoire sur lesquels l'entente n'a pas été faite. Au nombre de ces derniers, il faut placer la question de la régénération du tissu cartilagineux.

Cette question a pourtant été abordée plusieurs fois à différentes époques : les études ont porté soit sur les cartilages à enveloppe périchondrale, soit sur le cartilage articulaire.

Notre étude aura seulement en vue ce dernier : en effet, le cartilage articulaire réunit tous les caractères qui à notre avis constituent l'intérêt de la question de la réparation du cartilage : uniformité et homogénéité de la substance fondamentale, absence de périchondre.

Il est *a priori* fort difficile de concevoir le mode suivant lequel cette variété de cartilage hyalin peut effectuer sa réparation vu l'absence de vaisseaux et de tissu conjonctif soit à sa périphérie, soit au sein de sa substance fondamentale, vu également le caractère solide de cette substance.

Nous ne pouvons mieux faire avant d'aborder les résultats de nos expériences personnelles, que d'exposer l'historique et par conséquent l'état de la question.

1. Consulter sur ce point le mémoire si documenté de M. Ed. Retterer : Evol. du cartil. transit. (*Journ. de l'Anat.*, 1900, p. 467).

En 1850, Mondières[1] présente à la Société anatomique des pièces d'amphithéâtre concernant une fracture de jambe dans laquelle le cartilage fracturé montrait une cicatrice constituée par une lame jaunâtre et opaque, d'apparence fibreuse, tranchant nettement entre les dentelures des fragments cartilagineux. Cet auteur rappelle que Cruveilhier sur une pièce de fracture intéressant le cartilage articulaire de la hanche et remontant à dix ans n'a pas observé de cicatrisation « on eût dit que le brisement venait d'avoir lieu ».

En 1851, Redfern[2] admet la cicatrisation, mais dans certaines conditions d'âge et de lieu mal déterminées.

La même année Broca[3] montra une pièce d'amphithéâtre recueillie sur un homme adulte : il s'agissait d'une fracture du coude. La cicatrice des fragments cartilagineux était d'apparence fibreuse et le microscope vérifia cette apparence : « On n'y aperçoit — dit l'auteur — aucun élément de cartilage contrairement à l'assertion de J. Hunter qui pensait qu'il y avait dans la réunion des cartilages divisés régénération du tissu cartilagineux ». Enfin Broca rappelle que Doërner n'a pu sur les animaux obtenir de cicatrisation.

Une seconde présentation de Broca[4] concernant une fracture de l'humérus montrait également une cicatrice fibreuse des fragments cartilagineux.

Dans son beau livre paru en 1867, M. Ollier[5], expérimentant sur des animaux, dit avoir obtenu au bout de 2 ou 3 mois une réunion par un tissu fibroïde renfermant quelques noyaux, mais pas d'éléments cartilagineux (c'est du reste l'opinion de Redfern) : cependant, tout à fait contre les lèvres de l'incision on voit quelques chondroplastes reconnaissables à leur réaction vis-à-vis de la teinture d'iode.

Mais en pratiquant des trous avec un poinçon, M. Ollier

1. A. Mondières, *Bull. Soc. Anat. de Paris*, 1850, p. 346.
2. On the healing of wounds in articular cartil., etc. *Monthly J. of med. Sc.* Edinburg, 1851.
3. *Bull. Soc. Anat.*, 1851, p. 106.
4. *Id.*, 1851, p. 180.
5. L. Ollier. *Tr. expérim. et clin. de la régén. des os*, etc., 1867, t. I, p. 237 et 238.

n'a pas vu de cicatrisation 3 mois après l'opération : la lésion était découpée comme à l'emporte-pièce.

En 1867[1], Ch. Legros, opérant sur de jeunes chiens, obtint au bout de 15 jours une cicatrice fibreuse qui, au bout de 3 semaines, renfermait des chondroplastes embryonnaires; le tissu fibreux se résorbait ensuite. Si la suppuration apparaissait, la cicatrice restait purement conjonctive.

Cependant, à peu près à la même époque[2], Kœlliker écrivait en soulignant sa phrase : « Les cartilages n'ont aucune tendance à se régénérer; leurs blessures ne se cicatrisent pas au moyen de substance cartilagineuse. »

En 1869, parut le travail important de Peyraud[3] : cet auteur employait pour les cartilages articulaires le procédé mis en œuvre par Legros; au niveau du pli articulaire tibio-tarsien chez le chien il enfonçait un scalpel qui, retourné ensuite, traçait des incisions sur la surface articulaire du tibia ou de l'astragale.

Ses expériences ont porté sur 3 chiens[4], âgés de 2, 3 et 6 mois : chez l'un d'eux (chien de 3 mois), il n'y eut aucune réparation, chez le second la réparation était fibreuse avec chondroplastes petits et « d'aspect fœtal »; enfin le troisième animal présentait une cicatrice conjonctive avec rares cellules « qui ressemblaient aux éléments cartilagineux » : chez ces 2 derniers chiens, au voisinage de la cicatrice, les capsules étaient en voie de division. Les animaux furent sacrifiés de 1 à 4 mois après l'opération. Il n'est fait aucune mention de technique histologique. Les lithographies jointes au travail ne se rapportent pas au cartilage articulaire.

L'auteur conclut à la régénération d'abord fibreuse, puis cartilagineuse, des lésions expérimentales articulaires.

Tizzoni (1878)[5] a pratiqué 79 interventions sur des animaux (chien, cobaye) de tout âge; l'auteur ne fait pas men-

1. *Soc. Biol.*, 1867.
2. *Tr. d'histol. humaine*, trad. fr., M. Sée, 1868, p. 88.
3. L. P. Hismann Peyraud. Ét. expér. sur la régén. des tissus cartilag. et osseux (*Th. de doct.*, Paris, 13 août 1869, n° 261).
4. L'expérience 4 n'a en effet aucune valeur. Quant aux autres, elles ont trait aux cartilages à enveloppe périchondrale.
5. Tizzoni. *Archivio per la scient. med.*, 1878, p. 1-99.

tion de précautions antiseptiques. Il arrive à cette conclusion, ayant examiné les pièces expérimentales de 36 heures à 40 jours après l'intervention, qu'après section des cartilages articulaires des membres il y a des phénomènes de prolifération et une néo-formation de substance intercellulaire, fibreuse ou fibro-cartilagineuse. Lorsque la cicatrice est purement conjonctive, cette dernière devient d'aspect muqueux ou hyalin et en dernier stade se convertit en tissu cartilagineux vrai.

En 1883, Gies a repris la question au cours d'études sur les affections articulaires [1] : l'auteur a lésé des cartilages chez les animaux les plus divers (chiens, chats, singes). Son étude peut, au point de vue des résultats, se résumer ainsi :

Si l'on fait *aseptiquement* des blessures des cartilages articulaires, ces dernières ne guérissent pas et demeurent indéfiniment telles qu'elles ont été produites (l'auteur a suivi des animaux jusqu'au 150e jour). Ainsi se trouve justifiée l'opinion de Rokitansky et de Kœlliker : les cartilages ne possèdent pas la faculté de se régénérer.

Mais, dit Gies, si les lésions cartilagineuses ont été effectuées dans des conditions septiques, les phénomènes inflammatoires déterminés par les micro-organismes déterminent une réparation idéale, à ce point qu'il est fort difficile de pouvoir ultérieurement reconnaître les traces de la lésion expérimentale ; l'auteur a constaté cette réparation dès le 3e jour et a suivi des animaux jusqu'au 90e jour.

Nous n'avons pas cru devoir employer la méthode de Ch. Legros et de Peyraud pour sectionner le cartilage articulaire : outre qu'il est difficile de faire pénétrer la lame dans l'articulation, il est encore plus difficile de la redresser une fois introduite et on s'expose à ne couper le cartilage que sur le rebord de la surface articulaire, point voisin du périchondre.

Aussi, avons-nous ouvert avec toutes les précautions possibles d'asepsie l'articulation radio-carpienne sur toute sa

1. Th. Gies, Et. histolog. et experim. des affect. articulaires : sur le mode de guérison des lésions cartilagineuses (*Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, 1883, t. XVIII, p. 8).

face antérieure d'extension. Après incision avec le rasoir ou un bistouri très tranchant de la surface articulaire du radius, on suture les téguments. Nous n'avons jamais eu d'infection de l'articulation.

Nos expériences ont porté sur des chiens âgés de un à deux ans.

Au bout d'un temps variable, les animaux opérés ont été tués par le chloroforme ; des fragments de l'épiphyse radiale revêtue du cartilage ont été détachés perpendiculairement à l'incision expérimentale avec une fine scie d'horloger et fixés 24 heures dans le liquide suivant :

Solution aqueuse sat. à chaud de sublimé. . .	āā p. e.
Alcool absolu	

Ensuite les fragments ont été placés dans le liquide de Mayer :

Solution aqueuse sat. d'acide picrique.	100 vol.
Acide nitrique.	2 —

(Filtrer.)

où ils ont séjourné jusqu'à décalcification (2 à 3 jours)[1], lavage à l'eau courante ; alcool absolu iodé ; collodion.

Les coupes ont été traitées surtout par la méthode suivante: mordançage à l'alun de fer, coloration à l'hématoxyline, décoloration par l'acide formique très dilué, recoloration à l'éosine : c'est la méthode de choix à notre avis. La safranine nous a donné des résultats inférieurs. Il est inutile de dire que nous avons utilisé aussi d'autres procédés (Van Gieson, picrocarmin, purpurine, thionine).

Avant d'aborder le récit de nos constatations expérimentales, disons un mot de la constitution histologique du cartilage articulaire radial chez le chien jeune (âgé de un à deux ans)[2].

1. L'acide chlorhydrique est un décalcificateur à déconseiller ; l'acide formique également. L'acide nitrique sous forme de liquide de Mayer est non seulement un décalcificateur énergique et inoffensif, mais est un fixateur de premier ordre, égal du liquide de Kleinenberg ; nous n'hésitons pas à écrire cela en face de l'anathème injustifié lancé par un certain nombre d'histologistes au sujet de l'emploi des réactifs décalcifiants. Des épiphyses de chiens nouveau-nés, cartilagineuses et non décalcifiées, nous ont donné des préparations identiques à celles obtenues avec notre matériel décalcifié comme il a été dit plus haut.

2. Il s'agissait de chiens vigoureux, caniches ou chiens de chasse.

Bordant la surface articulaire se trouve la bande articulaire dont la largeur représente environ le quart ou le cinquième de l'épaisseur du revêtement cartilagineux de l'épiphyse : elle renferme quelques rangées de cellules capsulées ayant une certaine tendance à orienter leur grand axe parallèlement à la surface articulaire ; il y a loin de cet aspect avec celui que présentent les cellules de la bande articulaire chez le chien nouveau-né où les cellules sont très aplaties et paraissent réduites à un noyau fusiforme allongé

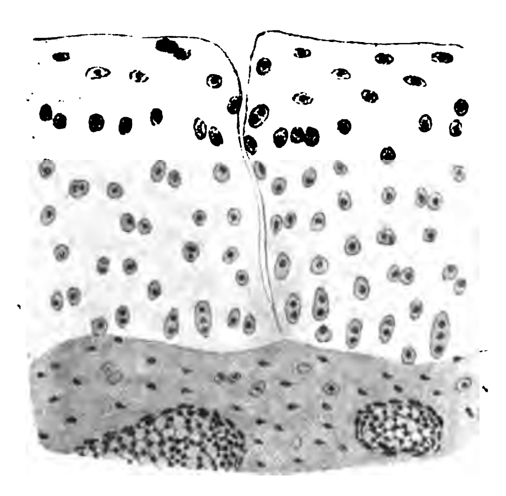


Fig. 1. — Chien de 2 ans. Après une semaine. Pas de réparation (Ocul. III. Obj. 8).

horizontalement. La substance fondamentale de cette bande présente les mêmes réactions[1] que celle des assises cartilagineuses sous-jacentes, mais retient les couleurs acides d'aniline davantage que cette dernière.

Au-dessous de la bande articulaire est une large zone occupée par des cellules ovalaires ou arrondies, de dimensions assez variables et disposées sans grand ordre : un assez grand nombre de ces cellules sont en voie de division ; ces cellules sont capsulées. La substance fondamentale présente les réactions bien connues de celle du cartilage hyalin.

1. Il n'en est pas de même chez le chien nouveau-né.

Chez le chien âgé de un an à un an et demi, à la partie inférieure, on voit un certain nombre de gros bourgeons médullaires d'origine osseuse s'avancer plus ou moins au sein du cartilage, indice d'une ossification épiphysaire non encore achevée. Chez l'animal de deux ans et au-dessus, ils n'existent plus et la délimitation de l'os et du cartilage est très nette : on voit seulement persister un certain temps quelques capsules cartilagineuses incluses au sein de la partie la plus superficielle de l'épiphyse osseuse.

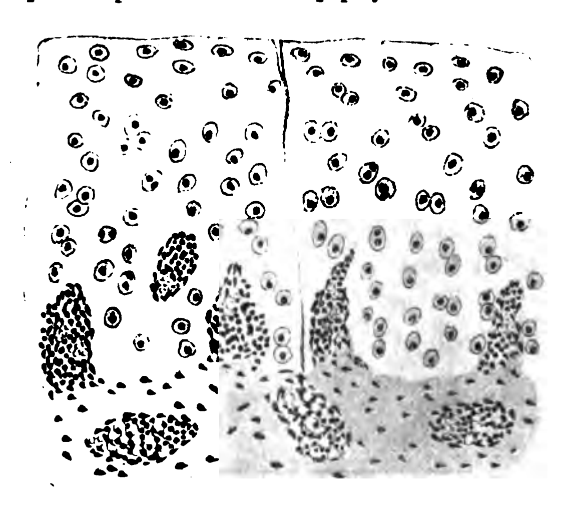


Fig. 2. — Chien de 1 an. Après 2 semaines. On distingue à peine la ligne d'incision dans sa partie moyenne (Obj. 8. Ocul. III).

Au bout d'une semaine, après incision expérimentale, les choses sont dans le même état qu'il est dit plus haut : l'incision apparaît nette et franche; il n'existe aucune réaction cellulaire au voisinage : les figures de division ne sont pas plus nombreuses en ce point que dans le reste du cartilage (fig. 1).

Au bout de deux semaines on observe des choses variables suivant les divers points de l'incision : cette dernière est toujours aussi nette que précédemment dans sa partie supérieure dont les bords sont presque constamment quelque peu écartés l'un de l'autre; mais dans la partie moyenne et inférieure de la section, si les surfaces, ce qui est fréquent, sont accolées, il est souvent assez difficile de

reconnaître la ligne d'incision et il est nécessaire d'employer un grossissement assez fort pour la voir : dans ce cas elle est ou nette (fig. 2), et indiquée par une ligne franchement tracée, bien que très fine, ou bien encore elle n'existe plus (fig. 3 et 4).

Quoi qu'il en soit, à aucun moment on n'observe de modifications dans les cellules voisines de la section : elles ne sont pas plus nombreuses et les figures de division ne sont pas plus abondantes qu'ailleurs.

Enfin au bout de deux semaines et demie à trois semaines, on ne trouve jamais trace de la ligne d'incision *dans les*

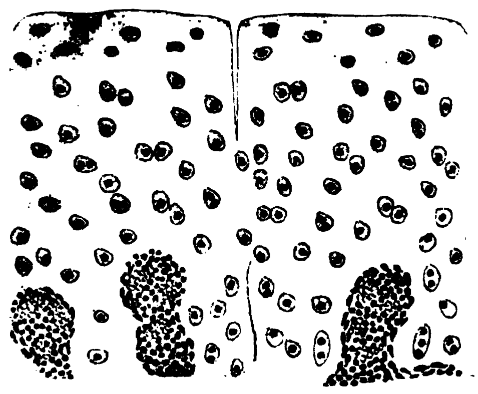


Fig. 3. — Chien de 1 an. Après 2 semaines. Même pièce que la fig. 3, mais coupe prise dans un point voisin. La partie moyenne de l'incision est réparée (Ocul. III. Obj. 8).

points où les surfaces de cette dernière sont absolument au contact l'une de l'autre.

Ajoutons que du côté des bourgeons médullaires de l'épiphyse, quand ces derniers font saillie dans la partie inférieure du cartilage articulaire, on n'observe aucune réaction spéciale, alors même que la partie inférieure de l'incision les avoisine ou même les atteint.

Comment s'opère cette fusion des surfaces de l'incision? Nous croyons que nos figures le montrent à merveille : là où les surfaces sont exactement en contact, les cellules cartilagineuses, bien que ne subissant d'autre multiplication que celle qui est normale et s'observe dans tout cartilage d'ani-

mal suffisamment jeune, continuent à se diviser plus ou moins rapidement ; il en est nécessairement qui, comme on le voit nettement dans la figure 1, arrivent sur les limites mêmes de l'incision ; là ces cellules, comme toutes les cellules cartilagineuses, continuent à produire autour d'elles de la substance fondamentale, de telle sorte que, les lèvres de l'incision étant exactement en contact l'une avec l'autre, ces mêmes cellules finissent par passer d'un côté à l'autre de l'incision en même temps que, vu la production de substance fondamentale, la ligne de cette dernière disparait (fig. 3). Cette disparition se fait en général à la partie

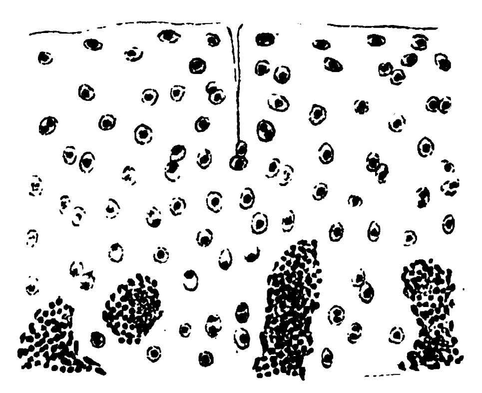


Fig. 4. — Chien de 1 an et demi. Après 2 semaines et demie. La moitié inférieure de l'incision a disparu (Ocul. III. Obj. 8).

moyenne et inférieure de la section, car à la partie supérieure il est extrêmement rare qu'il n'y ait pas un certain degré, si minime soit-il, d'écartement des surfaces de section, écartement dû probablement à la largeur plus grande en ce point de la lame (rasoir par exemple) qui a tracé l'incision.

Ces résultats obtenus par nous expliquent à merveille les observations de certains des auteurs que nous avons cités au début de ce mémoire ; des trois expériences de Peyraud, une seule échoua, et dans ce cas, au lieu de pratiquer une simple incision, l'auteur avait abrasé le cartilage (exp. 3). Enfin Peyraud ajoute en un point de son travail (p. 14) : « Dans le tissu cartilagineux par exemple lorsqu'on ne con-

serve pas le périchondre, les solutions de continuité ne se cicatrisent pas *si elles sont trop considérables.* » On ne peut mieux faire ressortir la nécessité du contact intime des surfaces de section.

Les résultats négatifs de Gies s'expliquent par la trop grande étendue des pertes de substance pratiquées expérimentalement.

Nos résultats montrent également pourquoi la plupart des auteurs, notamment Ollier, insistent sur la nécessité de choisir de jeunes animaux : la multiplication normale des chondroplastes étant chez eux plus accusée que chez l'adulte, il va de soi que les cellules mettront un temps moindre à franchir la ligne de section expérimentale.

Quant au tissu fibreux de cicatrice qui précéderait l'apparition du cartilage (Legros, Peyraud, Tizzoni), nous n'en avons pas vu trace; de même nous n'avons pas constaté le caractère fœtal des chondroplastes comblant la ligne d'incision, caractère sur lequel insistent Legros et Peyraud.

Faut-il attribuer ces résultats à la défectuosité de leur technique déformant les éléments cellulaires ou macérant le cartilage et donnant lieu à de fausses images, ou encore au défaut d'asepsie des expériences? Nous pencherions pour la première explication, car on ne conçoit pas d'où pourrait provenir le tissu conjonctif qui ferait les frais de la cicatrice, alors même que des micro-organismes interviendraient.

Quant à la multiplication des cellules cartilagineuses sur les bords de l'incision (Peyraud, Tizzoni), elle n'indique en rien la réparation, car elle existe au même degré exactement, dans toutes les parties du cartilage, même en des points très éloignés de la section.

Nous conclurons donc en disant :

La réparation du cartilage articulaire nécessite avant tout pour s'effectuer un contact parfait et intime des surfaces incisées ; cette réparation s'effectue par le fait même de l'évolution normale des cellules cartilagineuses et est d'autant plus prompte que le cartilage appartient à un animal jeune et par conséquent possède à un plus haut degré la faculté d'évolution : on conçoit que cette propriété étant

presque nulle chez l'adulte et manquant totalement chez le vieillard, la régénération dans ces conditions puisse être considérée comme impossible dans le second cas, extrêmement lente dans le premier.

Quoique tissu vivant, le cartilage articulaire est à tous points de vue un tissu à part : il n'y a rien d'étonnant, on le conçoit, à ce que sa réparation s'effectue suivant le mode assez spécial que nous venons de décrire.

VI

CONSIDÉRATIONS PATHOLOGIQUES SUR CERTAINES MONSTRUOSITÉS A PROPOS D'UN CAS DE MONSTRE ANENCÉPHALE

PAR

N. VASCHIDE et **CL. VURPAS**
Chef des travaux à l'École des Hautes-Études. — Interne des asiles de la Seine.

I

Nous avons eu l'occasion d'étudier à plusieurs points de vue un monstre anencéphale. Dans nos travaux précédents, nos recherches n'avaient été orientées ni sur sa description purement intrinsèque, si l'on peut s'exprimer ainsi, sur sa variété tératologique, ni sur les causes qui avaient provoqué cette monstruosité.

Nous avions cherché une première fois à définir les modifications psycho-physiologiques provoquées par l'absence du cerveau, comme on l'aurait fait dans une véritable expérience de physiologie; une deuxième fois nous avions voulu tirer de la constitution anatomique du système nerveux, tel qu'il se présentait à nous et indépendamment des

(1) N. Vaschide et Cl. Vurpas, Contribution à l'étude psychologique des actes vitaux en l'absence totale du cerveau chez un enfant (*Comptes rendus*, 11 mars 1901). — La vie biologique d'un anencéphale (*Revue générale des Sciences*, n. 8, 30 avril 1901, p. 373-381, avec 4 figures). — La structure et le fonctionnement du système nerveux d'un anencéphale (*Comptes rendus*, 8 juillet 1901). — De la constitution histologique de la rétine, en l'absence congénitale du cerveau (*Comptes rendus*, 29 juillet 1901). — Lésions anatomiques du névraxe d'un anencéphale (*Société de Neurologie*, 7 nov. 1901). — La rétine d'un anencéphale (*Arch. de méd. expér.*, 1901, n° 6, p. 827-832, avec une planche).

causes antécédentes qui avaient provoqué ses lésions, quelques considérations sur la physiologie générale du névraxe et de ses diverses parties constituantes en particulier.

Dans un autre travail, nous avons cherché quelle était la constitution histologique de la rétine en l'absence totale du erveau. Jusqu'ici pour mieux faire ressortir cette absence du cerveau qui constituait pour nous le point essentiel réalisant dans ces divers cas une véritable expérience de physiologie chez l'homme irréalisable dans les laboratoires, nous avions donné à notre sujet une épithète très caractéristique et très significative, qui indiquait le point essentiel et particulièrement intéressant de ce cas. Nous l'avions désigné, disons-nous, sous le nom de *monstre anencéphale*. Aujourd'hui, nous voulons l'étudier de plus près, pour lui-même, que cette expression nous soit permise, nous voulons également rechercher la genèse et le mode de production de cette monstruosité. Il nous est donc nécessaire d'assigner à notre sujet une place plus précise dans la classification des êtres nés sans cerveau. Nous avons été aidé, pour la recherche de la place véritable qui lui convenait dans les classifications tératologiques par M. Rabaut, chef des travaux de la Clinique des maladies mentales de la Faculté de médecine de Paris. Notre sujet rentre dans la classe des *pseudencéphaliens nosencéphales* (1).

Nous ne reviendrons pas sur sa description morphologique que nous avons déjà donnée dans plusieurs travaux antérieurs.

Nous voulons simplement développer un point que nous avons laissé un peu dans l'ombre dans nos descriptions précédentes, surtout au point de vue des conséquences qu'il entraîne pour la pathogénie de certains cas, de pareilles monstruosités. Nous voulons également donner aujourd'hui la description du tissu qui est situé immédiatement en avant et au-dessus de l'extrémité supérieure du névraxe auquel il fait, à proprement parler, directement suite ; nous décrirons également la tumeur rougeâtre qui ferme la boite cranienne à sa partie supérieure et qui se présente sous la

(1) Renseignement oral du Dr Rabaut.

forme d'une petite tumeur rougeâtre, sanguinolente, recouverte de croûtes.

II

Rappelons brièvement que, tout le long du névraxe, on remarque les traces d'une inflammation très nette et très manifeste. Les méninges sont épaissies, les espaces sous-méningés très dilatés et gorgés d'éléments embryonnaires, qui pénètrent dans la substance nerveuse et l'infiltrent sur la totalité de son étendue. Les vaisseaux très dilatés sont également notablement augmentés de nombre, la néovascularisation a lieu aussi bien dans les méninges que dans le tissu nerveux lui-même. La dilatation vasculaire est très accusée. Les espaces périvasculaires sont gorgés d'éléments embryonnaires.

Des hémorrhagies abondantes infiltrent la substance nerveuse aussi bien que les méninges elles-mêmes. De nombreux corps embryonnaires parsèment la nappe sanguine aussi bien au niveau des vaisseaux que dans la substance nerveuse elle-même.

Les cellules nerveuses sont très dégénérées, nous ne reviendrons pas sur cette description, qui a déjà été faite dans un travail antérieur.

Cette diapédèse active, cette abondance insolite d'éléments embryonnaires, cette néoformation vasculaire intense, ces hémorragies abondantes et nombreuses, ces lésions cellulaires très nettes relevées dans toute l'étendue du tissu nerveux parlent en faveur d'un processus inflammatoire méningo-myélitique particulièrement intense.

Mais l'intensité du processus inflammatoire n'est pas la même sur toute la hauteur du névraxe. D'une façon très manifeste il apparaît que l'inflammation est d'autant plus intense que l'on se rapproche de l'extrémité supérieure céphalique du système nerveux. La diapédèse est moins marquée, les hémorragies moins abondantes et moins nombreuses, la dégénérescence cellulaire moins accusée à mesure que l'on descend vers l'extrémité terminale inférieure de la moelle, lorsqu'on examine la région lombaire, par

exemple, par comparaison avec la région cervicale ou surtout avec la région bulbaire.

III

Quant au tissu qui est situé immédiatement au-dessus de l'extrémité supérieure du névraxe, il présente macroscopiquement l'aspect d'un tissu scléreux adhérant aux méninges, de façon à ne former avec elle qu'une seule membrane absolument indivise. Ce tissu fibreux est absolument différent de la substance cérébrale, son poids s'élève à deux grammes.

Tel est l'aspect macroscopique qu'il nous présente. Voyons maintenant ce que l'examen histologique nous révèle sur la structure intime de ce tissu.

Les méthodes employées pour l'examen ont été : la méthode au picro-carmin, la double coloration du picro-carmin et de l'hématoxyline et aussi la méthode de Nissl pour la recherche des cellules nerveuses possibles au milieu de ce tissu qui semble continuer le névraxe.

Sur une coupe verticale de ce tissu situé à l'extrémité du névraxe, la préparation revêt une forme générale irrégulièrement rectangulaire. Le bord inférieur est légèrement convexe, le bord supérieur légèrement concave, les bords latéraux sont quelque peu déchiquetés et présentent quelques anfractuosités. Sur toute l'étendue de la préparation on observe des vides plus ou moins considérables, le plus généralement arrondis ou allongés, le pourtour est garni de noyaux qui prennent bien le réactif ; ces vides représentent la lumière des vaisseaux, la lumière du vaisseau ne présente rien à son intérieur : parfois, et c'est le cas le plus fréquent, elle a un aspect jaunâtre, un fort grossissement permet d'y reconnaître la présence d'hématies disséminées à travers les globules rouges; on note l'existence de noyaux bien colorés qui sont des globules blancs. Ces corps embryonnaires existent non seulement dans la lumière vasculaire, mais encore ils forment autour du vaisseau un manchon épais qui l'engaine et qui le suit sur son parcours.

Des amas embryonnaires existent parfois en dehors des

vaisseaux, ils forment des prolongements épais plus ou moins étendus sous forme de véritables boyaux; d'autres fois ils forment des groupes plus ou moins arrondis, qui se détachent nettement par leur coloration foncée sur le reste de la préparation. Un fort grossissement permet de remarquer à leur niveau l'existence de grosses cellules oblongues, qui semblent parfois pousser quelques petits prolongements filiformes à leurs extrémités. S'agit-il là d'un commencement de transformation du tissu embryonnaire en tissu fibreux, ainsi qu'ont voulu le voir certains auteurs ?

Enfin, sur toute l'étendue de la préparation on observe disséminés isolément et plus ou moins irrégulièrement des corps embryonnaires qui occupent tout le fond de la préparation.

Ce tissu embryonnaire, avec de grosses cellules dont quelques-unes présentent de courts et fins prolongements à leurs extrémités, occupe une portion assez étendue qui s'étend à la partie supérieure de la coupe. C'est de là que semble partir un boyau important qui s'étend au loin dans l'intérieur de la préparation.

A la partie inférieure, on remarque quatre ou cinq bandelettes amincies constituées par ce même tissu embryonnaire, qui semblent appliquées au bord inférieur et ne sont séparées les unes des autres que par de faibles intervalles de tissu conjonctif abondamment parsemé lui-même de corps embryonnaires. Au début, nous avons indiqué l'abondance véritablement insolite des vaisseaux sanguins. Outre eur abondance, il faut signaler encore leur état de dilatation. Cette abondance des vaisseaux, jointe à leur dilatation, donne à cette substance un aspect qui la rapproche d'un véritable tissu érectile. Il y a plus. Certaines parties de la préparation présentent à leur niveau de véritables nappes sanguines qui infiltrent et baignent les divers éléments de la coupe. Au niveau de ce liquide sanguin, épanché en dehors des vaisseaux, on remarque également l'existence de nombreux corps embryonnaires.

Enfin le fond de la préparation est formé par un tissu qui se teint bien par le picro-carmin, alors que l'héma-

toxyline ne prend pas à son niveau. Il semble composé de fascicules assez épais accolés les uns aux autres, et sans grands détails de structure, il rappelle assez bien le tissu dermique sous-jacent à la peau et paraît constitué par du tissu conjonctif qui forme comme le fond de la substance de notre coupe.

En résumé, ce que l'on observe ici, c'est du tissu conjonctif ou fibro-conjonctif, au niveau duquel a eu lieu une inflammation intense, caractérisée par une néoformation vasculaire abondante, par des hémorragies au sein des tissus, par une diapédèse très active et une abondance très marquée de corps embryonnaires, tantôt réunis sous forme d'amas, tantôt formant des traînées, tantôt disséminées abondamment au sein de la préparation. Par places, il paraît subir la transformation fibreuse. Il semble, en un mot, qu'une inflammation vive ait exercé son action à ce niveau et ait déterminé la production d'un tissu formant une véritable réaction de défense à l'inflammation envahissante. La méthode de Nissl employée pour la coloration de ces coupes n'a pas permis de déceler, malgré nos examens les plus minutieux, l'existence, ni même la trace de cellules nerveuses plus ou moins dégénérées.

IV

Le système nerveux, à sa partie supérieure, est recouvert par une tumeur bosselée, qui sur le cadavre présente l'aspect suivant. A la place de la calotte cranienne totalement absente, on voit une masse bourgeonnante, mamelonnée, molasse, de couleur groseille, parsemée de croûtes purulentes à sa surface. Un sillon profond, surtout en arrière, limite sa partie inférieure en l'étranglant.

Lorsqu'on excise cette tumeur bosselée, un liquide clair citrin s'écoule par la plaie. Il est contenu dans de petites cavités, séparées les unes des autres par des cloisons ne les laissant pas communiquer entre elles. Le revêtement interne de ces différentes poches est légèrement grisâtre. Le poids de cette poche kystique isolée et débarrassée du liquide qu'elle contient est de 11gr,5. Rien chez elle ne res-

semble à du tissu nerveux; sa consistance, au contraire. est dure. lardacée.

Si l'on détache complètement la tumeur par son pédicule. on peut l'extraire dans sa totalité sans rien rencontrer qui rappelle l'aspect de la substance nerveuse.

L'examen histologique de cette substance a été pratiqué avec les méthodes du picro-carmin et de la double coloration de l'hématoxyline et de l'éosine.

Ce qui frappe tout d'abord, c'est l'état vacuolaire de ce tissu, on observe l'existence de vastes espaces vides dans la préparation. Certains présentent à leur intérieur des travées, qui sont constituées parfois par une assise unique de cellules épithéliales allongées avec un noyau qui prend bien la couleur.

Cette couche unicellulaire est, en certains points de la préparation, tortueuse, repliée et contournée sur elle-même. Les espaces vacuolaires sont très variables dans leurs dimensions et très irréguliers, les bords sont déchiquetés et présentant de nombreuses anfractuosités. Certains de ces espaces ont leurs bords tapissés par une paroi vasculaire, présentant une solution de continuité, comme si elle avait été rompue et brisée. Contre cette paroi sont accolés un nombre plus ou moins considérable d'hématies; on trouve des éléments embryonnaires disséminés à leur intérieur.

Le nombre des vaisseaux est considérable sur toute la hauteur de la préparation, si bien qu'il semble que l'on examine un tissu caverneux et érectile. Les vaisseaux présentent à leur pourtour un manchon de globules blancs; certains réunis en amas forment même des traînées. de véritables boyaux de corps embryonnaires vivement colorés par l'hématoxyline, et qui tranchent nettement sur le fond de la préparation.

Toute l'étendue de la coupe est parsemée par ces mêmes éléments embryonnaires qui, en certains points, semblent se grouper et former de petits amas. Le reste de la coupe est composé de tissu dermique, avec ses faisceaux de tissu conjonctif qui, ici, semblent en certains points particulièrement dilacérés.

A la partie superficielle on voit que l'épiderme fait défaut sur la plus grande étendue de la préparation. Dans les points où il existe, il est constitué par l'assise des cellules génératrices et une couche de Malpighi peu épaisse. Ce que l'on voit à la surface de la couche malpighienne, ce sont de grosses cellules aplaties, pigmentées, étoilées, qui s'envoient de l'une à l'autre des ramifications horizontales, de façon à former une assise continue.

La partie superficielle présente des anfractuosités assez profondes, qui lui forment un bord déchiqueté et découpé.

Parfois on observe à ce niveau une couche épaisse et abondante de corps embryonnaires vivement colorés, la partie la plus superficielle est composée d'une assise sans détails de structure, présentant à peine quelques stratifications avec des élevures plus ou moins obliques à sa surface. La coloration prend mal à son niveau.

En résumé, il semble que nous ayons ici un tissu qui nous présente une néoformation vasculaire abondante, au niveau duquel une inflammation vive s'est manifestée.

Peut-être ce tissu est-il une formation réactionnelle à un processus inflammatoire intense. Le résultat aurait été une substance extrêmement vasculaire. Ainsi s'expliquerait l'origine du liquide contenu dans des cavités à l'intérieur de cette paroi, en même temps que la présence de nombreux globules blancs qui, par un véritable processus de cicatrisation, seraient arrivés à l'enkyster en lui formant des cloisons étanches et de la sorte des cavités séparées, ainsi que les résultats macroscopiques de la nécropsie nous l'avaient déjà fait pressentir.

V

Si d'un coup d'œil général nous revenons sur l'aspect du système nerveux et de la boîte cranienne, il semble que ces tissus aient été le siège d'une vive inflammation ayant déterminé les lésions que l'examen anatomique minutieux de ce sujet nous a montrés au cours de nos différents travaux.

Cette inflammation était elle-même la conséquence d'un processus infectieux dont nous n'avons pas jusqu'ici recherché

l'origine. Dans le cours de nos recherches, aucun agent pathogène spécial n'a été décelé à nos investigations. Pour connaître la cause infectieuse génératrice de ces lésions et de ces désordres, il nous faut donc avoir recours à un autre genre de recherches qui nous est fourni par l'étude clinique de l'histoire pathologique de la mère et du père, et surtout l'étude minutieuse des divers accidents qui ont pu survenir au cours de la gestation, depuis le début de la grossesse jusqu'au moment de l'accouchement.

VI

L'histoire clinique de la mère n'a pas donné de renseignements précis. Cette femme et son entourage de médiocre culture intellectuelle, s'observant mal, sont incapables de donner des détails précis. Les faits racontés sont parfois contradictoires.

Aucun médecin n'a suivi l'évolution de la grossesse et beaucoup de points restent de la sorte dans l'ombre.

Voici ce que nous avons pu obtenir.

L. C..., 33 ans. Rien dans les antécédents héréditaires. Père mort accidentellement à 40 ans en pays étranger. Mère morte à 60 ans d'affection indéterminée, une sœur bien portante.

L. C..., bonne santé habituelle. Mariée à 17 ans. A eu un enfant né à terme, mort à 6 mois de bronchite, à son dire. Le second enfant fut l'anencéphale. A la suite du premier accouchement, L. C... prétend avoir eu une péritonite (?). Dans le cours de la seconde grossesse, elle avait éprouvé des maladies vagues et indéterminées pour lesquelles elle aurait gardé le lit.

Certaines personnes de son entourage nous avaient affirmé que durant la gestation L. C... avait eu la grippe avec fièvre l'obligeant à prendre le lit. L. C... nous affirme qu'il n'en est rien et qu'elle n'a jamais eu de grippe.

La recherche de la syphilis n'a rien donné.

Pas de fausses couches. Pas de céphalées. Mais chute des cheveux depuis 3 mois. Maux de gorge fréquents.

Elle prétend avoir été frappée de coups de pied au ventre pendant la grossesse et avoir éprouvé des peurs très vives. Pendant les deux derniers mois de la gestation, repos à peu près complet. L'accouchement n'a rien présenté de particulier, sinon une gestation d'une longueur anormale (10 à 11 mois environ) à en juger par la disparition des règles et les anamnestiques.

En résumé pas de renseignements précis et fermes sur l'existence de maladies infectieuses ou fébriles, ni la présence d'une syphilis. L'histoire clinique du père ne fournit aucun renseignement intéressant. Cet homme est bien portant, ne présente pas de tares, il nie toute syphilis; un interrogatoire et un examen minutieux ne nous ont permis d'en relever aucune trace.

VII

L'étude anatomique de ce monstre pseudencéphale nous a révélé que les conditions de production des lésions observées devaient être rapportées à un processus inflammatoire intense. L'histoire clinique de la grossesse de la mère ne nous a rien appris au sujet de l'existence d'un trouble infectieux quelconque. Néanmoins la preuve anatomo-pathologique se présente avec une telle évidence qu'en dépit de tout contrôle clinique, il nous semble permis d'esquisser une notion pathogénique de notre cas de pseudencéphalie et par généralisation nous invite à l'étendre à d'autres cas. La fréquence de ce mécanisme reste encore à déterminer. L'existence d'une observation isolée ne permet pas de faire une loi générale des constatations relevées une fois. Néanmoins, si nous ne voulons pas faire de généralisations hâtives, nous tenons cependant à insister sur l'explication des diverses lésions observées au cours de nos recherches sur la genèse qui a présidé à l'évolution du processus dégénératif ayant conduit les tissus jusqu'au degré où nous les avons trouvés. Nous voulons montrer de quels phénomènes antécédents dépendent les phénomènes constatés, et établir une dépendance rigoureuse, une véritable classification des dépendances réciproques et successives des divers phénomènes les uns par rapport aux autres. Ces quelques considérations pourront indiquer le véritable mécanisme morbide d'autres cas similaires, dont la pathogénie n'apparaîtrait pas clairement, le peu d'éléments du problème observables ne permettant pas un groupement, une synthèse capable d'en montrer la véritable genèse. De tels cas peuvent être éclairés par des analogies; s'il n'y a

pas de points de comparaison, ils ne pourront conduire à aucune conception reposant sur les faits suffisamment démonstratifs, parfois même ils risqueraient de mener à la conception d'un mécanisme pathogénique faux et erroné. Essayons donc maintenant d'expliquer les uns par les autres les divers phénomènes observés et constatés.

Il est presque certain qu'un trouble infectieux a été communiqué au fœtus au cours de la gestation, celui-ci infecté a localisé son infection, et dans le cas particulier cette localisation a porté sur le système nerveux. Mais, comme dans tous les cas où un appareil est touché, il ne l'est pas également dans toutes ses parties constituantes. Il y a pour ainsi dire un centre de l'infection. A mesure que l'on s'éloigne de ce centre les lésions vont en diminuant d'intensité. Il semble qu'ici le processus infectieux inflammatoire a surtout porté son action sur l'extrémité supérieure du névraxe. A mesure que l'on se rapproche de l'extrémité inférieure de la moelle, les lésions vont en diminuant d'intensité.

La lésion semble même avoir été tellement intense au niveau de l'encéphale que les éléments nerveux constitutifs ont été détruits et à la place un tissu réactionnel est venu limiter et circonscrire le tissu inflammatoire. Tout nous invite à penser que le cerveau a existé à une période donnée de la vie fœtale et qu'il a été détruit au moment où l'infection a eu lieu.

Non seulement il a été arrêté dans son développement qui n'était probablement encore qu'au début de son évolution, mais encore les parties déjà formées ont été détruites par l'inflammation. Les débris ont dû être entraînés par la voie sanguine, remarquable par sa néoformation extrêmement abondante, ainsi que par les voies lymphatiques qui baignent les éléments des parties envahies. Puis un tissu réactionnel a remplacé la substance nerveuse antécédente.

Il est probable qu'au moment où a eu lieu cette infection, la vésicule optique était déjà évaginée et entraînée à une certaine distance. Quoique séparés de leur centre encéphalique,

les éléments évaginés ont continué à se développer normalement pour leur propre compte et une rétine s'est trouvée à peu près normalement constituée.

Quant à la boîte osseuse, comme elle suit le développement du cerveau qui lui donne sa configuration et sa forme, la dessine et la façonne selon son mode en lui donnant ses contours, ses empreintes par les pressions diverses qu'il exerce à sa surface interne, elle s'adapte aux modifications évolutives encéphaliques sous-jacentes. Ici rien n'a pu soutenir et diriger les tissus enveloppants dans leur développement.

D'autre part, comme une inflammation très intense atteignait activement les tissus sous-jacents, il y a eu par rapports de contiguïté propagation du processus inflammatoire, aux tissus périphériques. La peau en pleine évolution a continué son développement au milieu de l'envahissement inflammatoire. Il en est résulté un tissu réactionnel qui s'est développé et a évolué déjà troublé dans sa constitution. L'absence d'ossification a été la conséquence de cette évolution défectueuse. Le défaut de développement de la boîte cranienne a été dû à l'absence du cerveau sous-jacent qui la façonne normalement. Celle-ci s'est recroquevillée sur elle-même et s'est appliquée sur la mince couche fibro-conjonctive qui tenait lieu de cerveau. D'où il est résulté non seulement une absence d'ossification, mais encore une absence de boîte cranienne. La méningo-myélite intense, la néoformation vasculaire abondante observée tout le long du névraxe sont facilement explicables par le processus infectieux et inflammatoire qui a touché le système nerveux dans sa totalité. Les lésions des cellules nerveuses s'expliquent par l'inflammation du tissu nerveux, et sont sous sa dépendance. Au point de vue cellulaire, nous trouvons ici toutes les lésions parenchymateuses des poli-encéphalomyélites. Les lésions des cellules sont donc, elles aussi, d'origine inflammatoire, et conséquemment sous la dépendance du processus infectieux.

Le manque de cerveau, région génératrice des cordons moteurs, explique suffisamment leur absence régulièrement

et constamment observée dans les coupes successives du système nerveux à ses différentes hauteurs. L'existence des cordons sensitifs, qui prennent naissance en dehors de la moelle au niveau des régions à peu près respectées par le processus inflammatoire généralisé à tout l'axe nerveux, est en parfait accord avec notre façon d'envisager la pathogénie de cette monstruosité.

Déjà Pierret avait soutenu une manière de voir analogue pour expliquer les monstruosités pseudencéphaliques, trouble qu'il regardait comme la guérison d'une hydrocéphalie intra-utérine. Qui dit hydrocéphalie dit implicitement processus inflammatoire et conséquemment processus infectieux :

« En outre, le cerveau[1] est remplacé par une tumeur composée d'un tissu presque caverneux, que Virchow considère avec raison, selon moi, comme une sorte de moignon résultant de la guérison d'une hydrocéphalie intra-utérine. »

« Je n'oserais toutefois affirmer que les choses se passent toujours comme dans les deux cas que je viens de citer; car il y a sans doute des degrés dans l'hydrocéphalie intra-utérine et je ne saurais encore dire au juste à quel moment elle se développe ou à quel moment elle guérit en détruisant plus ou moins complètement les vésicules encéphaliques. »

En dernière analyse, la cause première de pareilles monstruosités est donc, dans certains cas, nous osons même dire le plus souvent ou presque toujours une infection. Ce pseudencéphale devient ainsi un être qui ne représente qu'un produit de la maladie et non un stade régressif d'une étape de l'évolution humaine dû à un arrêt de développement à une période plus ou moins avancée de la vie fœtale. Nous n'avons donc pas ici un produit tératologique; notre sujet n'est qu'un produit et un résultat pathologique, qui ne représente aucune étape, aucune période de l'évolution ontogénique, qui elle-même ne serait qu'un raccourci de l'évolution phylogénique.

1. **Jaboulay, Relations des nerfs optiques avec le système nerveux central. *Thèse pour l'agrégation*. Faculté de médecine de Paris, 1886. 1 vol., 86 pp. Pages 16, 17, 18, 19 ; citation du professeur Pierret.**

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Les bacilles dits pseudo-diphtériques, par **Ch. Lesieur**, 1 vol. gr. in-8 de 234 pages, avec 1 pl. en couleur. Paris, 1902, J.-B. Baillière et fils, éditeurs.

On sait que sous le nom de bacilles pseudo-diphtériques on désigne des bacilles prenant le Gram, poussant en 15 ou 20 heures à l'étuve sur sérum solidifié, comme le bacille de Klebs-Löffler, mais, contrairement à celui-ci, ne tuant pas le cobaye dans les conditions habituelles.

M. Lesieur apporte dans ce travail un certain nombre de faits personnels à l'étude de ces bacilles.

Il les a rencontrés fréquemment (32 fois sur 100) chez l'homme sain, plus souvent dans le mucus nasal (20 fois) que dans les sécrétions amygdaliennes. Peut-être l'absence de virulence qui caractérise ces microbes est-elle due à une action atténuante du mucus nasal.

Étudiant l'agglutination de ces bacilles, il a constaté qu'ils se comportent exactement sous ce rapport comme le bacille de Klebs-Löffler.

On sait que ce dernier peut être transformé en bacille non virulent. Or M. Lesieur a constaté d'autres faits qui viennent militer en faveur de la théorie unitaire, suivant laquelle bacille diphtérique et bacille pseudo-diphtérique ne forment qu'une seule et même espèce. Il a pu, en effet, observer que les bacilles non virulents ne sont pas toujours dépourvus de propriétés toxiques et peuvent déterminer des paralysies chez le cobaye. En outre, il a pu doter de virulence et de toxicité les bacilles pseudo-diphtériques par le moyen de symbiose, de cultures en sacs de collodion ou de réensemencements fréquents.

D'ailleurs, aucun procédé pratique, pas même la réaction colorante d'Ernst-Neisser, ne permet de distinguer sûrement le bacille de Klebs-Löffler des bacilles pseudo-diphtériques.

M. Lesieur estime, il est vrai, que le groupe des pseudo-diphtériques doit être démembré et que quelques-uns (20 p. 100 au plus) appartiennent à d'autres espèces que le bacille de la diphtérie.

Toutefois, en pratique, vu l'identité de la plupart de ces microbes avec le bacille de Klebs-Löffler, il est prudent d'observer les mêmes mesures de prophylaxie à l'égard des uns et des autres.

A ces recherches personnelles s'ajoute l'exposé des travaux antérieurs, en sorte que ce travail constitue une importante monographie des bacilles pseudo-diphtériques.

C. A.

La pression artérielle de l'homme à l'état normal et pathologique, par le professeur **C. Potain.** — 1 vol. in-8, avec figures dans le texte. Paris, 1902, Masson et Cie, éditeurs.

L'étude de la pression artérielle a été l'un des sujets de prédilection du professeur Potain. La mort est venue le surprendre avant qu'il eût pu faire paraître le livre qu'il avait préparé sur cette question. Aussi fautil savoir gré à M. Teissier, son élève et son collaborateur, de l'avoir mis au jour en utilisant les notes préparées dans ce but, en sorte que le livre est écrit tout entier de la main du maître.

On sait que Potain avait perfectionné le sphygmomanomètre de Bach et en avait fait un instrument d'un emploi véritablement pratique. C'est grâce à lui qu'il a pu étudier les variations de la pression artérielle dans les diverses circonstances physiologiques et pathologiques, d'après un nombre considérable d'observations.

Bien qu'elle varie suivant l'âge, le sexe, l'heure de la journée, la température, la position, le mouvement, la fatigue, l'alimentation, les impressions physiques et morales, la pression artérielle chez les sujets normaux est comprise entre 14 et 20 centimètres de mercure, avec une moyenne de 17.

A l'état de maladie, le plus ordinairement la pression s'abaisse principalement dans les cachexies, dans la fièvre typhoïde; son abaissement au cours d'une maladie est généralement d'un mauvais pronostic, si ce n'est au moment de la défervescence. L'élévation de la pression, audessus de 24, s'observe surtout dans le diabète et dans la néphrite interstitielle et peut être utilisée pour le diagnostic de ces affections.

C. A.

Traité de bactériologie pure et appliquée à la médecine et à l'hygiène, par **P. Miquel** et **R. Cambier**, directeur et sous-directeur du Laboratoire de bactériologie de la Ville de Paris. — 1 vol. in-8 jésus de 1059 pages avec 224 figures noires et en couleurs. Paris, 1902, C. Naud, éditeur.

Ce livre est un ouvrage didactique destiné surtout aux étudiants; mais par son importance et son étendue, il sera consulté avec fruit par tous ceux qui s'intéressent à la microbiologie. Il est, en effet, le plus

considérable des traités français qui aient encore été consacrés à cette nouvelle science.

La première partie renferme une étude générale des bactéries et l'exposé de la technique bactériologique. On y trouve les principales classifications des microbes, les notions concernant leur morphologie et leur structure, leur nutrition, les modifications qu'ils éprouvent de la part du milieu, les produits de leur activité vitale, tels que pigments, ferments et toxines. L'action des agents physiques et chimiques sur les bactéries est l'objet d'importants développements, en particulier l'action des antiseptiques et la détermination du pouvoir microbicide.

La technique bactériologique renferme les détails des divers procédés de culture, de coloration, d'examen des microbes, ainsi que l'expérimentation et l'inoculation aux animaux.

Dans la deuxième partie, se trouve la description méthodique des bactéries pathogènes, dont chaque espèce est étudiée à part, non seulement au point de vue de la bactériologie pure, mais encore dans ses effets morbides, tant chez l'homme que chez les animaux. Cette partie de l'ouvrage forme un véritable précis de pathologie infectieuse, car les auteurs ont ajouté aux bactéries connues les virus dont l'agent spécifique n'est pas encore déterminé, comme la rage et la syphilis.

La troisième partie est consacrée aux bactéries zymogènes, chromogènes et saprogènes, ainsi qu'à diverses bactéries non classées. On y trouve passés en revue les diverses fermentations et les microbes de l'air, de l'eau, du sol, ceux du corps de l'homme, ceux des aliments, enfin les espèces thermophiles et les photobactéries.

Enfin la quatrième partie renferme un exposé détaillé des applications de la bactériologie à l'hygiène. Les développements consacrés à l'analyse de l'air, de l'eau, du sol, à l'épuration des eaux, à la désinfection, sont amplement justifiés par leur intérêt pratique et par la compétence particulière des auteurs en ces matières.

Édité avec grand soin, cet ouvrage est illustré de nombreuses figures et notamment de figures en couleurs représentant les principales bactéries, leurs cultures et les lésions qu'elles déterminent.

C. A.

Le Gérant : Pierre Auger.

14e Année. Juillet 1902. N° 4.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

RECHERCHES SUR LA CICATRISATION ÉPITHÉLIALE DANS LES PLAIES DE L'INTESTIN[1]

PAR

le Dr E. QUÉNU
Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris.

et

le Dr A. BRANCA,
Ancien interne des hôpitaux de Paris.

(PLANCHES VI, VII ET VIII.)

I. — INTRODUCTION. — TECHNIQUE

A l'heure où les questions de régénération sont à l'ordre du jour, il y avait quelque intérêt à voir ce que pouvaient faire, pour la cicatrisation, des épithéliums qui, comme ceux de l'intestin, vivent normalement en milieu septique.

Nous avons trouvé avantageux de faire porter nos recherches sur le segment terminal du tube digestif. Le canal ano-rectal comprend, en effet, deux territoires, dont nous pouvions comparer les « aptitudes réactionnelles » puisque ces territoires sont de structure et d'origine blastodermiques

1. Une note préliminaire a été publiée dans les *C. R. de l'Association des Anatomistes* 1899.

différentes. La muqueuse rectale et le défilé anal qui les constituent sont, d'autre part, de structure relativement simple. Nous avions, enfin, la ressource de produire des plaies cavitaires n'intéressant que la muqueuse. Nous n'avions plus à compter avec les autres tuniques dont la cicatrisation eût compliqué sans profit l'étude du processus réparateur.

Nos expériences ont porté sur le cobaye, le chien et le lapin.

L'animal une fois chloroformé, nous plaçons une pince de Kocher de chaque côté de l'orifice anal. Nous exerçons une traction légère sur ces deux pinces en introduisant un ténotome dans le rectum. Le ténotome est introduit à plat, puis retourné, le tranchant vers le coccyx. Il sectionne de haut en bas sur la ligne médiane le revêtement postérieur du rectum et de l'anus. Cette rectotomie linéaire provoque parfois l'évacuation d'un bol fécal, et toujours une hémorrhagie légère qui s'arrête spontanément, en quelques instants.

L'animal est sacrifié au bout d'un temps variable. Le rectum est enlevé avec les plus grands ménagements ; il est fendu sur la ligne médiane antérieure, étalé sur un cadre de liège et tendu sans tiraillement avec quelques points de fil. On le fixe alors soit dans la liqueur forte de Flemming, soit dans le liquide de Zenker, d'après les techniques connues.

Les colorations sont effectuées avec l'hématéine, l'éosine et l'aurantia quand les tissus ont été traités par des liquides à base de sublimé. On emploie au contraire la fuchsine acide et l'acide picrique, la safranine et la solution de Benda, le violet de gentiane ou l'hématoxyline au fer pour les pièces qui ont passé par le mélange chromo-acéto-osmique.

Nous nous sommes attaché tout d'abord à recueillir des pièces sériées, mais nous nous sommes vite aperçu de l'impossibilité qu'il y avait à suivre, jour par jour, le progrès de la cicatrisation. C'est que le processus réparateur est fonction de l'étendue de la plaie. Pour avoir des résultats absolument comparables, il faudrait pouvoir obtenir des pertes

de substance rigoureusement égales. La chose est impossible, au niveau de l'organe qui nous occupe tout au moins.

II. — CICATRISATION DE LA ZONE D'ÉPITHÉLIUM STRATIFIÉ

Lorsqu'on examine à un faible grossissement une plaie de la zone d'épithélium stratifié qui date seulement de quelques heures, on se trouve en présence d'une perte de substance plus ou moins anfractueuse, que recouvre une escharre constituée par du sang coagulé, c'est-à-dire par de la fibrine, des hématies et des leucocytes. Tous ces éléments reposent sur une nappe de tissu conjonctif ou de tissu musculaire. Le fond de la solution de continuité est circonscrit par deux berges formées par le chorion coupé net.

Les jours qui suivent, le revêtement épithélial, qui recouvre le derme partout où il est demeuré intact, glisse à droite et à gauche sur les bords de la plaie; s'enfonçant dans les dépressions qu'il comble, montant sur les saillies qu'il rencontre et revêt, il descend vers le fond de la plaie. Il suit rigoureusement les accidents de terrain qu'il rencontre et tend à les niveler : il demeure accolé à l'escharre quand il l'atteint et au chorion quand cette escharre est tombée.

Finalement, tout en gagnant l'axe de la plaie, les bandes épithéliales cicatrisantes, effilées ou renflées à leurs extrémités, se rapprochent l'une de l'autre. Elles ne tardent pas à arriver au contact; elles entrent en coalescence sans qu'on puisse retrouver la trace de leur fusion. La perte de substance possède dès lors un revêtement épidermique.

Quand la plaie est petite et guérie, elle se révèle sur les coupes par un bourgeon épithélial en forme de coin dont la base se confond avec le revêtement épithélial de la région.

La plaie est-elle au contraire de grande taille, elle se reconnaît encore au bout de 15, de 20 jours, à une dépression cupuliforme dont les bandes épithéliales éboulées constituent le revêtement.

Tels sont les faits dont il est aisé de prendre connaissance avec de faibles grossissements.

En faisant usage de forts objectifs, on constate tout

d'abord que la bande épithéliale cicatrisante est formée d'emblée de plusieurs assises cellulaires superposées. Cette bande résulte, comme nous le verrons, et du glissement et de la prolifération des cellules épithéliales voisines de la solution de continuité. Elle se présente sous des aspects multiples qu'on peut ramener à trois :

1° Les premières heures qui suivent le traumatisme, la bande cicatrisante est uniquement constituée par des cellules de type malpighien. Ces cellules sont déformées; leur corps cellulaire est plus ou moins aplati; leur noyau est souvent allongé parallèlement au grand axe de la cellule. De plus, ces cellules sont tassées les unes contre les autres : on ne les voit plus unies par ces ponts d'union qui, normalement, solidarisent entre elles les cellules malpighiennes. De la structure filamenteuse du corps muqueux, il n'existe plus de trace apparente;

2° Les jours qui suivent (5e à 7e jour) on peut distinguer trois zones dans la bande cicatrisante : Une zone externe, une zone moyenne, une zone interne :

a) La zone externe, la plus anciennement formée, se continue avec le tégument normal. On y trouve une assise basilaire, un corps muqueux, et même un stratum granulosum et une couche cornée quand la plaie intéresse la partie toute inférieure de l'anus. Cette zone, totalement cicatrisée, ne peut que continuer à vivre et à s'accroître.

Les leucocytes qu'on observe dans les espaces intercellulaires sont trop rares pour porter atteinte à sa solidité.

b) La zone moyenne est plus mince; elle est constituée exclusivement par la couche molle de l'épiderme, c'est-à-dire par une assise basilaire et par un corps muqueux, mais ce corps muqueux tend à récupérer sa structure normale (voir fig. 1). Toutes les fois qu'il n'est pas le siège de processus dégénératifs, on voit ses éléments reliés les uns aux autres par des filaments d'union. Les espaces clairs que circonscrivent ces filaments sont souvent agrandis, comme dans l'œdème de la peau, et on les trouve parfois occupés par les globules blancs (voir fig. 2).

c) Quant à la zone interne, la plus rapprochée de l'axe de

la plaie, son aspect est celui de la bande cicatrisante, alors que celle-ci vient de se constituer dans les heures qui suivent le traumatisme. Cette zone interne prendra bientôt la constitution de la zone moyenne, et comme cette dernière, elle finira par posséder une couche cornée. A ce stade la cicatrice épithéliale sera totalement constituée;

3° Cette cicatrice est d'épaisseur fort inégale suivant les points considérés; elle comprend ici 5 ou 6 assises cellulaires superposées et ailleurs jusqu'à 20 ou 30. C'est vers l'axe de la plaie que le corps muqueux de Malpighi présente son maximum d'épaisseur. C'est là aussi que le stratum granulosum et le stratum corneum présentent le plus d'assises superposées. L'un et l'autre suivent, dans sa descente et dans ses variations, le corps muqueux qui les produit.

Ces corps muqueux dont les éléments ont repris leur forme et leur structure normale est le siège des mitoses, et ces mitoses présentent une série de particularités ayant trait à leur époque d'apparition, à leur siège, à leur orientation.

On enseigne d'ordinaire que la karyokinèse est un phénomène tardif de la cicatrisation. On dit aussi qu'elle a pour siège exclusif la couche basilaire, on ajoute encore que le plan de segmentation est tel que les cellules filles sont toujours superposées. Mais, en réalité, aucune de ces trois affirmations n'est exacte :

1° La karyokinèse est un phénomène précoce de la cicatrisation. Si elle n'apparaît guère avant le 4e jour dans les plaies de l'anus, nous l'avons vue survenir, sur d'autres organes, 6 à 7 heures après le traumatisme;

2° Les divisions cellulaires se produisent non seulement dans l'assise basilaire, mais encore dans la majorité des assises malpighiennes sus-jacentes[1]. Aussi rejetons le terme de couche génératrice comme synonyme d'assise profonde de l'épiderme, puisqu'une partie du corps muqueux est génératrice au même titre que la couche basilaire;

3° Enfin, lorsqu'on examine la direction qu'affecte le plan de segmentation, on constate que les cellules filles,

1. Chez l'axolotl et chez le têtard de grenouille, on trouve même des mitoses dans l'assise épidermique au contact du milieu extérieur.

issues de la mitose, sont superposées, juxtaposées, ou obliquement situées l'une par rapport à l'autre. Il eût été facile de prévoir *a priori* un pareil fait. Une cicatrice ne s'épaissit pas seulement. Elle s'étend encore en surface, et pour subvenir à son accroissement, il était nécessaire que la mitose pût s'effectuer dans des directions variées.

Du moment où le corps muqueux a récupéré sa structure filaire, on peut aisément mettre en évidence avec l'hématoxyline au fer le stratum granulosum et la structure des cellules cornées.

Ces cellules aplaties sont entourées d'une membrane kératinisée qui résulte de la transformation de l'exoplasme. Leur protoplasma est parcouru par un réseau de fibrilles très fines, très nombreuses, qui s'entre-croisent sous des incidences variées, tout comme à l'état normal.

Il arrive parfois que les bandes épithéliales prolifèrent rapidement. La face profonde du revêtement présente alors des bourgeons pleins qui s'enfoncent dans le derme sous-jacent, là même où ce derme ne présente point de papilles. Ces bourgeons sont parfois volumineux; vingt ou trente assises cellulaires superposées peuvent entrer dans leur constitution. Ils ont les formes les plus irrégulières : on les trouve cylindriques ou étranglés, par places, en chapelet; leur extrémité profonde peut être arrondie ou présenter des lobes. Il nous a semblé que ces proliférations, d'aspect néoplasique, se produisaient surtout quand il y avait obstacle à l'extension centripète du processus cicatriciel. Nous les avons observées dans la cicatrisation des ulcères variqueux, dans celle des bourgeons charnus et de quelques autres organes.

Ces phénomènes de prolifération exubérante sont d'une observation fréquente au cours de la régénération. Ils sont compensés jusqu'à un certain point par les phénomènes dégénératifs qu'on observe dans l'épiderme en voie de réparation.

Tant que la bande épithéliale cicatrisante n'a pas élaboré de couche cornée, les cellules superficielles du corps muqueux contribuent à limiter la lumière de l'intestin.

Au contact inaccoutumé des produits septiques de l'intestin, ces cellules s'altèrent sur une étendue variable. La cellule malpighienne se tuméfie, sa structure filamenteuse disparaît, comme disparaissent les ponts d'union jetés entre les cellules épithéliales (voir les fig. 3 et 4).

La partie la plus interne du protoplasma périphérique se liquéfie; cette fonte détermine l'apparition d'une cavité qu'occupe le noyau entouré d'un étroit liséré de protoplasma périnucléaire; cette cavité s'accroît si bien que la cellule est réduite à une coque mince et résistante.

Pendant ce temps le noyau s'est morcelé en deux, trois ou quatre fragments; cette fragmentation résulte soit d'un simple étranglement du noyau, soit d'une cloison de refend; le nucléole également divisé s'observe au contact de cette cloison (voir les fig. 6 et 7).

Jusqu'ici les fragments nucléaires contiennent un nucléole et des grains de chromatine nettement circonscrits. Mais peu à peu l'appareil chromatique semble diffuser dans chacun des fragments nucléaires; dès lors ces fragments se colorent avec énergie, mais sans grande élection. Le noyau épidermique avec son protoplasma périnucléaire a pris l'aspect d'un leucocyte polynucléaire.

Comme ces phénomènes de dégénérescence se produisent sur une série de cellules voisines, il arrive un moment où les zones corticales amincies et distendues se rompent; les vacuoles qu'elles limitaient s'ouvrent les unes dans les autres et constituent des cavités spacieuses dont le contour polycyclique indique assez le mode de genèse. Ces cavités renferme dix, vingt, trente globules de pus qui sont déversés dans la cavité de l'intestin quand la « pustule » vient à se rompre.

Il suffit d'examiner les couches malpighiennes sous-jacentes à ces abcès en miniature pour leur attribuer leur véritable signification. Ces couches ne contiennent, en effet, aucun élément migrateur. L'abcès s'est donc formé en plein tissu épithélial, aux dépens des épithéliums. C'est un abcès épithélial.

Des phénomènes de dégénérescence d'un autre ordre

s'observent encore sur l'épiderme, mais cette fois sur l'épiderme totalement régénéré. Ces phénomènes qui frappent çà et là, isolément une cellule du corps muqueux, se rapportent à la chromatolyse. Sur la figure 5, on peut voir une cellule malpighienne dont les filaments d'union ont disparu; le noyau est représenté par un bloc de chromatine uniformément et brutalement coloré par l'hématoxyline ferrique; le protoplasma est teint vivement par les teintures acides : un liséré clair le sépare des cellules avoisinantes. Et comme nous avons déjà eu l'occasion de le noter, la chromatolyse prend ici un intérêt nouveau du fait des conditions dans lesquelles elle apparaît. On la constate, en effet, dans un tissu où les phénomènes de division sont d'une grande activité : on retrouve des faits analogues dans l'histogénèse des glandes génitales. Processus de dégénérescence et processus de régénération se déroulent côte à côte dans un même moment, dans un même organe, dans un même tissu, dans des cellules voisines les unes des autres, alors même que l'un d'eux prend sur l'autre une place prépondérante.

A) Nous nous contenterons d'aborder ici seulement quelques points d'histoire et de critique. Au cours d'un précédent mémoire, nous avons eu l'occasion d'esquisser l'histoire de la cicatrisation [1]. Nous avons examiné aux dépens de quel tissu, à l'aide de quel mécanisme se constitue une cicatrice épithéliale. Nous avons conclu qu'une cellule épithéliale procède toujours d'une autre cellule épithéliale. Nous avons montré quelle part revenait au glissement et à la division cellulaire dans le processus de la réparation. Nous ne reviendrons sur ce point que pour citer deux travaux récents l'un de Lœb, l'autre de von Bardeleben.

Dans un intéressant mémoire qui parut quelques mois avant la publication de nos premières recherches, et dont nous n'avions point eu connaissance, Lœb [2] étudie sur la peau de l'oreille, chez le cobaye, le processus de régénération. Il insiste sur les phénomènes de déplacement des cellules épithéliales. Il s'agit là pour Lœb d'une véritable migration au cours de laquelle les éléments ne cessent de prendre contact avec les corps solides qu'ils rencontrent (stéréotropisme de Lœb), que ces corps soient représentés par du tissu conjonctif ou par

1. *Journal de l'Anatomie*, 1899, n[os] 3 et 6.
2. Loeb, Ueber Reg. des Epithel. (*Archiv. für Entwickelungs mechanik der organismen*, t. VI, p. 297, 1898).

une escharre. Quant à la division cellulaire, elle n'a qu'un rôle accessoire. Elle se produit par mitose et par amitose. L'auteur admet même qu'une même cellule puisse entrer en karyokinèse après s'être divisée par voie directe. C'est là, à notre sens, une opinion; ce n'est point une démonstration et nous ignorons quels procédés l'auteur a pu mettre en œuvre pour s'assurer d'un pareil fait.

H. von Bardeleben [1] a vu, comme nous, l'épiderme se reproduire par voie indirecte, mais il nie que le déplacement des cellules épidermiques soit dû à un glissement, phénomène passif, déterminé par des causes mécaniques ou a une migration, phénomène d'activité des cellules vivantes. Il pense que les divisions cellulaires répétées repoussent, vers l'axe de la plaie, les cellules épithéliales et déterminent l'apparition d'une bande cicatrisante. Pour notre part, nous avons toujours vu les phénomènes de glissement précéder les phénomènes de division qui, pour être précoces [2], n'en sont pas moins d'apparition secondaire, et nous ne saurions souscrire à la conclusion de H. von Bardeleben.

B) C'est un des caractères de la régénération de dépasser son but qui serait la restitutio *ad integrum* de l'organe lésé. Aussi voit-on les épithéliums végéter, produire des bourgeons pleins qui s'enfoncent dans le derme sous-jacent ou font saillie à la surface du tégument, à la façon des phanères. Les faits de cet ordre sont bien connus. Friedländer dans son travail sur la prolification épithéliale et le cancer (1877), Bizzozero dans sa communication au congrès de Rome (1894) les ont signalés. Récemment Lœb a vu des bourgeons épithéliaux pénétrer dans les tissus sous-jacents (chorion, cartilage), il a constaté que ces bourgeons qui sont pleins ou creux (kystes) se rencontrent surtout au point de jonction des bandes cicatrisantes. Il les a vu se comporter comme un épithélioma, et digérer les fragments de tissu qu'ils englobent.

C) Nous avons noté dans la bande cicatrisante les phénomènes de chromatolyse que Lœb observe dans les végétations épithéliales atypiques issues de l'épiderme.

D) La formation des vésicules et des pustules que nous avons signalée dans l'épiderme en voie de cicatrisation semble de tous points comparable au processus qui préside à la genèse des pustules, et des pustules varioliques en particulier.

Rappelons qu'Alibert, dès 1822, avait noté le cloisonnement de la pustule. Auspitz et Basch, dans un mémoire classique, ont établi que les pustules se développent dans le corps muqueux; ces pustules contiennent de dix à vingt cellules libres; mais, comme Virchow, ces deux auteurs nient toute prolifération cellulaire.

1. *Arch. f. path. Anat. et Phys.*, 1901.
2. Nous avons vu dans l'épiderme du triton apparaître neuf heures après le traumatisme.

Le professeur Cornil, en 1866, note « une segmentation évidente du noyau » des cellules épidermiques au niveau des pustules, et Wagner mentionne au cours de la variole hémorrhagique que les « dentelures de l'épiderme sont moins nettes ou même ne se voient plus du tout. » Dans l'eczéma, Colomiatti parle, au contraire, d'une légère dilatation des espaces « interciliaires », mais c'est surtout dans le remarquable travail de H. Leloir qu'il faut lire l'évolution de la pustule.

Leloir[1] a vu que dès la période de « papule » il existe autour du noyau « un espace clair considérable qui semble refouler à la périphérie contre la membrane cellulaire le protoplasma granuleux. »

Au début de la période vésiculeuse, il note la présence des cellules « contenant trois ou quatre noyaux ». Ces cellules sont profondément altérées. Une large cavité les occupe. Leur protoplasma a plus ou moins disparu : « ce qu'il en reste a pris un aspect racorni, fibrineux. » A la longue, la paroi des cellules cavitaires disparaît « par suite de son amincissement notable ». Les cellules cavitaires s'ouvrent les unes dans les autres en constituant des cavités de plus en plus volumineuses.

La période vésiculeuse une fois constituée, le corps muqueux se montre semé de cavités multiples, de taille inégale ; ces cavités contiennent des globules de pus, des cellules épidermiques altérées, de la fibrine ; elles sont séparées les unes des autres par des traînées de cellules malpighiennes ; pour toute altération, elles présentent une réduction de volume déterminée par la compression que leur fait subir le développement des cavités intraépidermiques.

Un processus de même ordre s'observe dans le développement des productions pseudomembraneuses, et cette constatation de H. Leloir, diffère notablement de la conception soutenue par Wagner[2] et reprise par Zahn. Pour Leloir, le processus débute par la formation d'un espace clair autour du noyau. Cet espace grandit ; il détermine la formation d'une cellule cavitaire, comparable à certaines cellules végétales. Les cellules cavitaires adossées adhèrent fortement les unes aux autres ; elles constituent le réticulum.

Wagner pense au contraire que les cellules épithéliales grandissent. Dans leur protoplasma périphérique apparaissent alors des masses claires qui creusent, en tous sens, le cytoplasme. La cellule est donc transformée en une production ramifiée, comparable à un bois de cerf. Que ces éléments ramifiés se fusionnent entre eux, que les noyaux disparaissent et voilà constitué ce réticulum épithélial qui, pour Wagner, est le terme ultime de la dégénérescence fibrineuse des cellules épithéliales.

En résumé, on est d'accord aujourd'hui pour dire que la pustule résulte d'une altération de la cellule épidermique. Cette altération con-

1. Voir *Arch. de phys. et de médec. expériment.*, 1878 et 1880. On trouvera dans ces mémoires une bibliographie complète du sujet.

2. Wagner, *Arch. der Heilkunde*, 1864.

siste pour Ranvier dans la « dilatation du nucléole »; elle est fonction d'une lésion protoplasmique pour Weigert, von Wyss, Griffini, Rindfleisch, Unna et Leloir. Dans le cas particulier qui nous occupe, nous avons noté des lésions simultanées du noyau et du corps cellulaire.

D'ailleurs, ajoute Darier [1] : « Ranvier, ayant récemment repris l'étude du sujet, put se convaincre que la petite vésicule qui se développe dans le noyau, le dilate, et le déforme en croissant de plus en plus mince n'a rien à faire avec le nucléole et paraît provenir de l'espace périnucléaire; cette altération vésiculeuse du noyau serait due à de l'œdème intercellulaire, puisqu'on peut la produire en soumettant de la peau de grenouille à une pression hydraulique de dedans en dehors ».

E) Mais d'où proviennent les globules de pus qu'on trouve dans les pustules? Sur ce point encore, des solutions contradictoires ont été proposées.

Tandis que Pagenstecher et Vulpian considèrent ces globules comme des leucocytes diapédésés, nous voyons Virchow [2] se prononcer en faveur de l'origine épidermique de ces globules.

Cornil, dans son Traité de la syphilis (1879), se montre éclectique : il admet que le pus provient en partie d'éléments migrateurs, en partie de la dégénérescence des cellules épithéliales.

Leloir pense que la majeure partie du pus résulte de la diapédèse des cellules libres du derme. Il est probable toutefois, ajoute-t-il, que quelques éléments contenus dans les vésicules, ont pour origine l'altération des cellules épidermiques.

Tout récemment MM. Cornil et Carnot ont dessiné les lésions vésiculeuses qu'on observe au cours de la cicatrisation de l'uretère. Ils considèrent ces lésions comme une dégénérescence muqueuse et pensent que ce sont des leucocytes qu'on trouve inclus dans le protoplasma des cellules épithéliales [3].

Rappelons encore que Lœb admet l'origine épidermique des éléments à noyau fragmenté qu'il trouve dans l'escharre. Il ne nie pas que certains de ces éléments soient des leucocytes, comme on le pense généralement, mais il n'a jamais pu s'assurer d'une pareille provenance.

Pour notre part, nous pensons que les éléments qui occupent les vésicules sont surtout des produits dégénératifs de l'épiderme. Et c'est en faveur de cette interprétation que plaident l'absence de leucocytes dans les assises malpighiennes sous-jacentes à la pustule, la division des noyaux des cellules épidermiques et leur transformation en petits grumeaux fortement colorés, transformation qu'il est aisé de suivre sur les figures 6 et 7.

1. Darier, *La Clinique dermatologique*, t. I, p. 90.
2. Virchow, *Pathologie cellulaire*, p. 397.
3. Cornil et Carnot, *Arch. de méd. expér. et d'anat. path.*, 1898.

III. — CICATRISATION DE L'ÉPITHÉLIUM RECTAL

Les plaies de la muqueuse rectale apparaissent avec de faibles objectifs, comme des pertes de substance irrégulières, que comble plus ou moins un caillot fibrineux emprisonnant dans ses mailles des globules blancs, des hématies et des éléments cellulaires plus ou moins dégénérés. Bientôt une fissure apparaîtra; les tissus nécrosés et le coagulum qui recouvrent la plaie sont entraînés avec les matières intestinales; le mort s'est détaché du vif.

C'est la tunique musculaire, c'est la muscularis mucosæ ou le chorion de la muqueuse qui, selon la profondeur de la lésion, constituent le fond de la plaie. Ce chorion renferme parfois des culs-de-sac glandulaires dont le canal excréteur s'est trouvé détruit par le traumatisme; il ne tardera pas à se transformer en tissu de granulation; des cellules géantes y apparaîtront; des vaisseaux de nouvelle formation l'irrigueront vers le cinquième jour.

Les lèvres de la plaie sont formées de part et d'autre par la muqueuse, mais ce n'est pas le chorion, coupé net, qui constitue les bords de la perte de substance. C'est la muqueuse elle-même qui s'éverse comme pour diminuer l'étendue de la surface qu'elle doit régénérer. Une fois la section pratiquée sur la muqueuse et sur les tissus de soutien qui la doublent, on voit se rétracter de part et d'autre les tractus conjonctivo-élastiques qui sont normalement tendus. La muqueuse qui, elle, présente des plis ne suit pas le mouvement de retrait, car elle n'adhère que lâchement aux tissus sous-jacents. Elle forme donc deux lambeaux flottants. La face profonde de ces lambeaux retombe, comme un tapis de table, sur la surface de section du chorion qu'elle recouvre; leur face superficielle forme un feston qui regarde par sa convexité le fond de la perte de substance (voir fig. 11).

Les jours qui suivent, les épithéliums de la muqueuse se propagent de chacune des lèvres de la plaie; ils tendent à gagner la ligne médiane où ils se fusionnent.

Les forts grossissements permettent de reconnaître que les épithéliums cicatriciels sont toujours disposés sur une seule assise (voir fig. 13). Ils font suite sans interruption aux épithéliums de la muqueuse rectale dont ils procèdent : ils se continuent donc indifféremment, soit avec les cellules du revêtement, soit avec les éléments qui tapissent les cavités glandulaires : les uns comme les autres prennent part au travail de cicatrisation (voir fig. 16).

La bande cicatrisante se présente sous deux aspects. Elle est constituée par des éléments qui sont aplatis ou cylindriques : les deux aspects, que relient souvent des formes de transition, sont parfois réunis sur une même coupe; ils occupent les extrémités opposées de la bande cicatrisante (voir fig. 17). Les formes hautes se continuent avec l'épithélium intestinal que n'a pas intéressé le traumatisme ; les formes basses, au contraire, sont propres aux éléments qui sont en voie de glissement pour recouvrir la surface cruentée d'un vernis cicatriciel. Sur la figure 12 on assiste à une réduction progressive dans la hauteur de l'épithélium.

Quand les épithéliums en voie de régénération sont aplatis, ils constituent souvent un véritable plasmode, c'est-à-dire une nappe protoplasmique où les noyaux sont disposés à la file les uns des autres, sans qu'on puisse distinguer autour de chacun d'eux, la trace d'une limitation cellulaire. Ces noyaux, le plus souvent aplatis parallèlement à la surface du chorion, déterminent parfois de légères saillies de la masse syncytiale (voir fig. 13).

D'autres fois, les cellules épithéliales sont nettement circonscrites. Elles sont aplaties ou simulent un polyèdre irrégulier. Pareil aspect est dû à ce que les plans de séparation des éléments qui se succèdent ne sont plus perpendiculaires au chorion sous-jacent. Les noyaux sont sphériques ou aplatis. Ils sont parfois en karyokinèse. En pareil cas, le plan de segmentation est disposé de telle sorte que les cellules filles issues de la division seront juxtaposées à la surface de l'intestin. La constatation de ces mitoses superficielles n'est pas sans intérêt quand on la rapproche des faits étudiés par Bizzozero (voir fig. 15). Elle montre que la régé-

nération épithéliale est plus complexe que ne l'avait pensé le savant italien.

Plus tard, vers le huitième ou neuvième jour, chez le cobaye, l'épithélium régénéré croît en hauteur. Il simule de hauts polyèdres, nettement individualisés. D'ordinaire, un noyau ovoïde occupe le tiers moyen ou le tiers inférieur de la cellule; et le corps cellulaire vaguement strié se termine par un feston convexe qui fait saillie dans la tumeur de l'intestin. L'absence d'un plateau est un caractère qui permet, au début du moins, de reconnaître l'épithélium cicatriciel de l'épithélium normal voisin.

Exceptionnellement les noyaux, uniques ou doubles, occupent le tiers supérieur de la cellule; exceptionnellement leur contour est irrégulièrement déchiqueté. Exceptionnellement encore on observe des inclusions dans le corps cellulaire qu'on peut voir relié au protoplasma des cellules voisines par de très courts filaments d'union (voir fig. 18).

Nous rappelons en passant que Szczmonowicz a figuré cet aspect dans son Traité d'histologie [1].

Pour en finir avec l'épithélium cicatriciel, nous dirons qu'on peut y trouver çà et là, des éléments mucipares. Le calice des cellules de ce type est plus petit que le calice des cellules normales, tout au moins dans les premières semaines de la cicatrisation (voir fig. 17).

Nous n'avons jamais vu la bande épithéliale édifier des glandes. Mais peut-être n'avons-nous pas étudié des cicatrices assez anciennes pour pouvoir affirmer que de telles formations sont incapables de se régénérer.

Notons seulement que les culs-de-sac glandulaires séparés de leur conduit excréteur par le traumatisme sont le siège de modifications atrophiques. Leur forme se modifie; leur lumière s'agrandit du fait de l'aplatissement des cellules glandulaires; leur revêtement ne compte plus de cellules caliciformes, on y trouve, à côté de quelques figures karyokinétiques, des éléments nombreux qui sont en voie de chromatolyse (voir fig. 20).

1. Planche XII, figure 114.

Ajoutons que la cavité close qui s'est substituée à la lumière de la glande ancienne est souvent encombrée par des éléments dégénérés et par des grains qui présentent les caractères histochimiques de la chromatine.

L'épithélium cicatriciel de la muqueuse rectale peut encore édifier des bourgeons épithéliaux qui font saillie dans la lumière intestinale. Ces bourgeons sont de petite taille, plus ou moins nettement pédiculés, et constitués uniquement par l'agglomération d'une dizaine de cellules épithéliales. Ils ont l'aspect que revêtent parfois les végétations épithéliales qui flottent dans les cavités de certains polypes du rectum. Sur la figure 19, on voit des noyaux plongés dans un protoplasma commun. Ces noyaux sont de taille inégale. Les plus petits sont très vivement colorés par les teintures basiques. Les plus grands sont clairs. Nombre d'entre eux présentent des étranglements ou l'indice d'une cloison de refend issue de la membrane nucléaire. Il s'agit vraisemblablement d'un processus amitosique.

Outre Forster qui a étudié la régénération des villosités intestinales, outre Trollier et Jahr (cités par Carnot), qui « ont observé des cas dans lesquels une portion d'intestin s'était régénérée », nous citerons par ordre de date pour s'être occupés de la régénération de l'intestin Vogt[1], Saccozzi[2], Collius Warren[3], Ritschl[4], Bizzozero[5], dont Stœhr[6] a vulgarisé les idées, E. de Rouville[7] et Sacerdotti[8].

Dans son travail sur les glandes en tube du tube digestif, Bizzozero confirme les faits qu'il avait précédemment annoncés.

1. Vogt, Rech. anatomo-path. et exp. sur la cicatrisation des parois intestinales après ponction par le trocart capillaire. (*Thèse*. Paris, 1881).

2. Saccozzi, De la reg. épith. des gl. gastr. et intest. dans les condit. normales et path. (*Gaz. di ospitali*, n° 19, 1885.

3. Collius Warren, Du processus de réparation après la résection de l'intestin. (*J. of. Amer. med. assoc.*, p. 607, 28 mai 1887.

4. Ritsch, De la guérison des plaies de l'estomac, de l'intestin, de l'utérus. Remarques sur l'état des muscles lisses. (*Arch. f path. anat.*, CIX, 3, p. 507.

5. Bizzozero, Accroissement et régénération dans l'organisme (*Arch. per le science mediche*, vol. XVIII, p. 245, 1894); — Voir également *Atti R. Ac. dell. Sc.* (t. XXIV, p. 110; t. XXVII, p. 14, 320 et 891; t. XXVIII, p. 103 et 283).

6. Stœhr, Reg. de l'épith. intest., d'après Bizzozero (*Corresp. Blatt. f. Schweiz. Aertze*, 1er octobre 1892.

7. E. de Rouville, Genèse de l'épith. intest. (*Ac. des Sciences*, 7 janv. 1895, et *Thèse* doctorat, Sorbonne, 1900).

8. Sacerdotti, Reg. d'épit. muq. du canal intest. des Amphibiens. (*Arch. f. mikr. anat.*, XLVIII, p. 359), 1897.

Les glandes du rectum et du côlon présentent des mitoses. Ces mitoses qu'on observe, surtout dans le fond de la glande, sont destinées à remplacer les cellules superficielles du revêtement desquammées dans la lumière de l'intestin. Elles donnent naissance à des cellules chromatophiles ou muqueuses et à des cellules claires ou indifférentes. Ces cellules claires sont capables de se diviser de nouveau par karyokinèse dans toute la longueur du tube et jusqu'au voisinage de son embouchure. De plus, elles se déplacent de la profondeur vers la surface. Elles finissent par occuper la surface libre de la muqueuse.

Il n'est pas sans intérêt de rapprocher de ces travaux les études que MM. Cornil et Carnot [1] ont consacrées à la régénération de quelques muqueuses (vessie, uretère, vésicule biliaire, trompe, utérus.)

« La régénération des canaux et cavités... offre cette particularité que l'organe doit une partie de ses fonctions à sa forme creuse et que la restitution de cette forme se fait très rapidement. » « L'obturation se fait presque immédiatement par coagulation du sang épanché... La réparation s'organise ensuite progressivement... Il est donc bien inutile, chirurgicalement, d'assurer le contact par des points de suture au cours d'opérations portant sur l'uretère, le canal cholédoque ou tout autre canal, car la cicatrisation s'effectue d'elle-même sans amener de rétrécissement consécutif. Telle est du reste la nouvelle technique que préconisent les chirurgiens et en particuliers M. Quénu. »

Puis les auteurs, entrant dans les détails histologiques de la régénération épithéliale, reconnaissent pour facteurs de la catrisation le glissement, la greffe, la division cellulaire qui se fait par voie directe et indirecte; « on observe exceptionnellement des figures karyokinétiques du côté de la nouvelle muqueuse, mais on en voit parfois du côté de l'ancienne. »

IV. — L'ANUS CONTRE NATURE

Un dernier point méritait examen. Il s'agissait de savoir comment se fait le raccord de deux épithéliums cicatriciels, l'un d'origine muqueuse, l'autre d'origine cutanée. On pouvait penser, de prime abord, que c'est par des transitions insensibles que s'unissent la muqueuse intestinale et le tégument externe. Il n'en est rien, comme nous le montrera l'examen de l'anus artificiel [2].

Nous avons ouvert le côlon et suturé sa muqueuse à la

1. Voir 1° Cornil et Carnot (*loc. cit.*, 1898); 2° Carnot, les régénérations d'organes, 1899.

1. Ces pièces ont été prélevées sur des malades atteints de cancer du rectum et porteurs d'anus iliaques. Elles ont été prises soit aussitôt après la mort, soit au moment de la fermeture ou du rétrécissement de l'anus iliaque.

peau. Nous avons créé, en un mot, un anus contre nature. Puis au bout d'un temps variable, nous avons excité la marge de cet anus et pratiqué des coupes radiaires qui comprennent à la fois la peau de l'abdomen, l'orifice intestinal et la muqueuse colique.

Cette muqueuse présente des glandes tantôt atrophiées, tantôt hypertrophiées; en pareil cas, ces glandes sont deux ou trois fois plus longues qu'à l'état normal. Leurs parois sont presque partout au contact; le chorion qui les sépare est exclusivement formé de cellules rondes.

L'orifice intestinal est linéaire; il est représenté par une fissure étroite et superficielle, le long de laquelle s'accolent sans s'unir la muqueuse intestinale et la peau. Les deux organes, en effet, se mettent au contact, mais il ne s'établit aucune continuité entre leurs épithéliums; d'un côté, c'est une cellule cylindrique qui s'arrête brusquement et appartient soit à un tube glandulaire, soit au revêtement de la muqueuse; de l'autre, c'est le tégument externe avec ses multiples assises (voir fig. 8).

Au voisinage de l'anus artificiel qu'il circonscrit, le tégument externe s'est profondément modifié. Il s'est considérablement épaissi et envoie de volumineux bourgeons, dans le derme sous-jacent, qui ne possède plus ni glandes ni phanères. Il présente, enfin, la structure des muqueuses dermopapillaires.

A mesure qu'on s'éloigne de l'intestin, on voit les couches épidermiques se réduire; elles arrivent à n'être pas plus nombreuses que sur le tégument normal, à quelques millimètres de l'orifice anal. Et à mesure que ce revêtement s'amincit, il change de structure, sa surface présente une couche cornée (voir fig. 9). Un peu plus loin, il prendra avec des glandes, les caractères classiques de la peau.

Il y a donc lieu de distinguer, dans la région cutanée de l'anus artificiel, deux territoires concentriques : l'un est interne, c'est la région de bordure où l'ectoderme est de type muqueux, l'autre est externe. Elle est de type franchement cutané et se continue graduellement avec le tégument normal.

a) *Zone muqueuse.* — Les assises de cellules malpighiennes s'empilent les unes au-dessus des autres. Les cellules basilaires sont cubiques ou cylindriques, les moyennes sont plus ou moins polygonales. Les unes comme les autres sont reliées par des filaments d'union et sont le siège de phénomènes caryocinétiques. Il n'y a aucune ligne de démarcation nette entre ces cellules et les éléments des couches superficielles. Ceux-ci se présentent sous la forme polygonale et sont limités par une ligne nette, très colorable. Leur protoplasma se teint énergiquement. Leur noyau, qui n'a aucun caractère atrophique, est ovalaire ; parfois il est refoulé en calotte à l'extrémité d'un espace clair, qui occupe le centre de la cellule. D'aucuns considèrent cet espace clair comme une vacuole, d'autres comme de l'hyaloplasma.

b) *Zone cutanée.* — Avant d'acquérir les caractères qu'elle présente dans la peau, la couche cornée qui apparaît à la limite de la zone muqueuse se montre alternativement mince et épaisse. Là où elle est mince, l'osmium se dépose dans toute son étendue ou seulement à sa face profonde ; là où elle est épaisse, la réduction de l'acide osmique se fait sur une nappe qui répartit la couche cornée en deux zones, situées, l'une au-dessus, l'autre au-dessous de la couche colorée en noir par la décomposition du réactif. La couche cornée est formée de grosses cellules, globuleuses et polyédriques. Ces cellules sont claires. Une zone corticale épaisse et très colorable les limite. A leur centre, on voit un espace incolore qu'occupe un noyau fortement ratatiné. Ce noyau n'est qu'un bloc de chromatine, allongé, comme un bâtonnet, parallèlement à la surface de la peau ; il fixe énergiquement, mais sans la moindre élection, les réactifs de la chromatine. Les assises formées par de tels éléments sont supportées par un stratum granulosum. Il s'agit donc là de cellules cornées. La présence d'un noyau rudimentaire, mais constant, n'est pas faite pour écarter cette hypothèse. M. Ed. Retterer, dès 1883, Kœlliker, en 1889, ont conclu à la présence de noyaux dans les couches cornées, et nous avons eu l'occasion d'apporter de nouveaux faits à l'appui de leurs observations.

Le derme sous-jacent à cet épiderme réparti en deux

zones, est presque partout entièrement fibreux. C'est à peine si, par endroits, quelques papilles apparaissent, surtout formées d'élements cellulaires. Ce derme, dont les faisceaux denses courent parallèlement à la surface de la peau, s'arrête court en regard de la muqueuse colique. Au-dessous de cette tunique, au contraire, il pénètre dans l'épaisseur de la paroi intestinale, il s'insinue entre les fibres de la musculeuse, il les dissocie et s'y substitue plus ou moins complètement. Il y a donc continuité parfaite entre les dérivés mésodermiques de la peau et de l'intestin.

Quant aux fibres élastiques, elles existent dans le chorion; là seulement où l'épiderme est de type cutané. Elles s'arrêtent donc à distance de la ligne de raccord muco-cutanée et là précisément où l'ectoderme de type corné prend le type de l'ectoderme de type muqueux. Et s'il était vrai [1] que dans une cicatrice le tissu élastique est incapable de se régénérer, nous serions conduits à conclure que la région de type dermo-papillaire est un territoire de nouvelle formation. Si ce territoire n'a pas repris les caractères de la peau proprement dite, c'est qu'il s'est trouvé, vraisemblablement, dans des conditions physiologiques nouvelles. Comme la peau du fœtus, comme nos muqueuses dermo-papillaires, il est incessamment baigné par des sécrétions liquides qui hâtent sa desquamation et fait obstacle à l'élaboration d'un épiderme corné, lequel « n'est solide qu'à l'air ».

L'absence de continuité entre l'épithélium intestinal et l'épiderme stratifié n'est pas un fait isolé. Sur des coupes horizontales de la partie inférieure du rectum, nous avons observé un aspect semblable (voir fig. 10).

Nous rapprocherons ces faits d'une observation de MM. Cornil et Carnot. Sur une pièce expérimentale de M. René Marie, ces auteurs ont vu s'accoler l'épithélium de la vessie et celui de l'intestin. « Il n'y avait aucune transition dans la forme de ces épithéliums et à la dernière cellule vésicale typique succédait brusquement la première cellule intestinale, non moins typique », et pourtant épithelium vésicaux et épithelium intestinal proviennent l'un et l'autre du feuillet interne du blastoderme.

1. On sait que nombre d'auteurs, Unna, en particulier, admettent aujourd'hui que le tissu élastique est capable de se régénérer.

V. — CONCLUSIONS

L'étude des cicatrisations de l'intestin nous conduit donc à cette conclusion que le tissu épithélial suffit à assurer les frais de la cicatrisation d'un épithélium. Il y a plus : l'épithélium cicatriciel reproduit toujours le caractère fondamental de l'épithélium dont il procède; il sera donc disposé sur une seule couche si la plaie intéresse la muqueuse du rectum ; il prendra, au contraire, le type pavimenteux stratifié si la perte de substance qu'il doit combler porte sur la région cutanée de l'anus.

Dans tous ces processus de cicatrisation, d'ailleurs, la régénération est exubérante; elle dépasse son but qui serait la restitution *ad integrum* de l'organe lésé. Aussi voit-on les épithéliums végéter et produire des bourgeons pleins qui, au niveau de l'épiderme, s'enfoncent dans le derme sous-jacent, tandis qu'ils viennent faire saillie dans la lumière de l'intestin, s'ils dérivent de l'épithélium cylindrique.

Le mécanisme de la cicatrisation réside essentiellement dans un phénomène de glissement. Le glissement, c'est là le phénomène capital parce qu'il est précoce, parce qu'il est constant, parce qu'il est général. Les processus de division cellulaire le complètent sans doute; mais nous avons dit que les mitoses sont tardives et assez peu nombreuses : elles ne jouent qu'un rôle accessoire. Elles ont pour siège et les épithéliums normaux, et la bande cicatrisante. Quant aux divisions directes, nous avons trouvé récemment des figures cellulaires suffisamment démonstratives pour les faire intervenir, sans conteste dans les phénomènes de cicatrisation.

Nous avons précisé, chemin faisant, comment se fait le raccord du tégument externe et de la muqueuse colique. Le revêtement cutané qui se trouve en bordure, autour de l'orifice anal, subit, de ce fait même, une adaptation fonctionnelle qui se traduit par une modification de sa structure. Ce revêtement cutané prend le type muqueux et son derme, que surmontent des papilles, ne contient ni glandes ni phanères, ni lobules adipeux.

Nous avons noté qu'au niveau de la zone de raccord, le

derme cutané se prolonge en quelque sorte dans le chorion de la muqueuse et dans la tunique musculaire; il s'établit donc une fusion entre ces divers tissus. Il n'en va plus de même au niveau des épithéliums : là, plus de transition entre l'épiderme cutané et l'épithélium intestinal qui gardent, l'un et l'autre, leurs caractères typiques; ils s'accolent sans s'unir. Prenons acte de ces faits, et sans prétendre en donner une explication, bornons-nous à remarquer qu'*au niveau d'une cicatrice* on n'observe de continuité qu'entre tissus de même nature. Pareille continuité, assurée au besoin par une zone de transition, ne s'observe jamais quand les bandes cicatrisantes sont formées l'une de cellules simples, l'autre de cellules stratifiées; quand les éléments qui viennent au contact — fussent-ils des épithéliums — sont d'une structure histologique différente.

EXPLICATION DES PLANCHES VI, VII ET VIII.

Fig. 1. — Bande épithéliale cicatrisante. Cette bande, bien que composée seulement de deux assises cellulaires, présente déjà des filaments d'union qui solidarisent entre elles les cellules épithéliales.

Fig. 2. — Bande épithéliale cicatrisante. On remarquera que les ponts d'union sont distendus et brisés par endroits. Les perles réfringentes circonscrites par les ponts d'union sont plus volumineuses que de coutume.

Fig. 3. — Épiderme en voie de cicatrisation. On remarquera dans la couche basilaire deux cellules dont les noyaux sont réunis encore par un prolongement étroit : ces deux noyaux proviennent vraisemblablement d'une division directe. Dans le corps muqueux comme dans la couche basilaire, les filaments d'union ont disparu. Le protoplasma commun est muni de noyaux et semé de vacuoles arrondies. Quelques noyaux sont énormes. Quant aux cavités, elles sont remplies d'éléments ayant les caractères des globules de pus.

Fig. 4. — Épiderme anal en voie de cicatrisation. Il existe de petites vacuoles dans la partie inférieure de la figure et une énorme cavité dans la région superficielle de l'épiderme.

Fig. 5. — Une cellule en traumatolyse dans l'épiderme régénéré.

Fig. 6. — *A, B, C,* cellules épidermiques; *D, E, F,* trois cellules épidermiques dont le noyau se dédouble; *G,* une cellule épidermique à deux noyaux; *H,* une cellule épidermique à trois noyaux; *I,* cellule épidermique à noyaux fragmentés.

Fig. 7. Éléments contenus dans une vacuole et montrant les transitions de la cellule épidermique aux globules purulents.

Fig. 8. — La marge de l'anus contre nature à droite la peau ayant à ce niveau la structure d'une muqueuse dermopapillaire. A gauche la muqueuse intestinale avec la coupe de glandes de Lieberkühn. Entre les deux, une fissure étroite et profonde au fond de laquelle une glande de Lieberkühn.

Fig. 9. — Coupe passant sur la région cutanée de l'anus contre nature. A droite l'épithélium présente le type dermo-papillaire. A gauche la couche cornée fait son apparition et augmente graduellement d'épaisseur.

Fig. 10. — Coupe passant dans la partie inférieure du rectum là où s'intriquent l'épithélium stratifié et l'épithélium cylindrique. L'épithélium cylindrique cesse brusquement et un étroit espace qu'on retrouvait sur toutes les coupes de la série sépare l'épithélium cylindrique de l'épithélium stratifié.

Fig. 11. — Plaie du rectum bordée à droite et à gauche par la muqueuse qui s'est rabattue et diminue d'autant l'étendue du traumatisme.

Fig. 12. — Extrémité d'une bande cicatrisante dans une plaie de l'intestin datant de vingt-huit heures. De droite à gauche on note une cellule caliciforme, puis trois cellules revêtues d'un plateau. Ces cellules dont la taille décroît progressivement se continuent avec des éléments de plus en plus bas et de plus en plus larges.

Fig. 13. — Épithélium intestinal en voie de cicatrisation. L'épithélium est aplati et présente une légère saillie au niveau des noyaux. Les cellules ne présentent aucune ligne de démarcation.

Fig. 14. — Épithélium en voie de cicatrisation sur une plaie de trente-quatre jours. Les cellules sont encore fusionnées les unes avec les autres.

Fig. 15. — Épithélium intestinal en voie de cicatrisation. Les cellules sont nettement séparées et l'une d'entre elles présente un noyau en voie de karyokinèse.

Fig. 16. — Continuité de la bande cicatrisante avec l'épithélium intestinal au voisinage d'une glande.

Fig. 17. — Épithélium intestinal régénéré au bout de vingt et un jours. A gauche l'épithélium a repris sa forme normale. Toutefois, il ne présente pas de plateau. On y remarque deux petites cellules caliciformes. A droite l'épithélium est bas, de forme irrégulière, l'une de ces cellules présente deux noyaux.

Fig. 18. — Épithélium intestinal régénéré. Cet épithélium se présente sous la forme de hautes cellules polyédriques. Ces cellules qui n'ont point de plateau sont séparées les unes des autres par d'étroites lignes claires que fragmentent de véritables ponts protoplasmiques très régulièrement disposés. Dans la zone superficielle de quelques cellules on trouve des enclaves colorées par les réactifs du noyau. L'une de ces cellules présente une vacuole en partie circonscrite par un noyau. Dans l'intérieur de cette vacuole, on observe un petit corps sphérique ayant les réactions du cytoplasme.

Fig. 19. — Épithélium intestinal régénéré présentant un bourgeon qui fait saillie dans la lumière intestinale. Bourgeon et épithélium cicatriciel sont formés d'une nappe protoplasmique semée de noyaux.

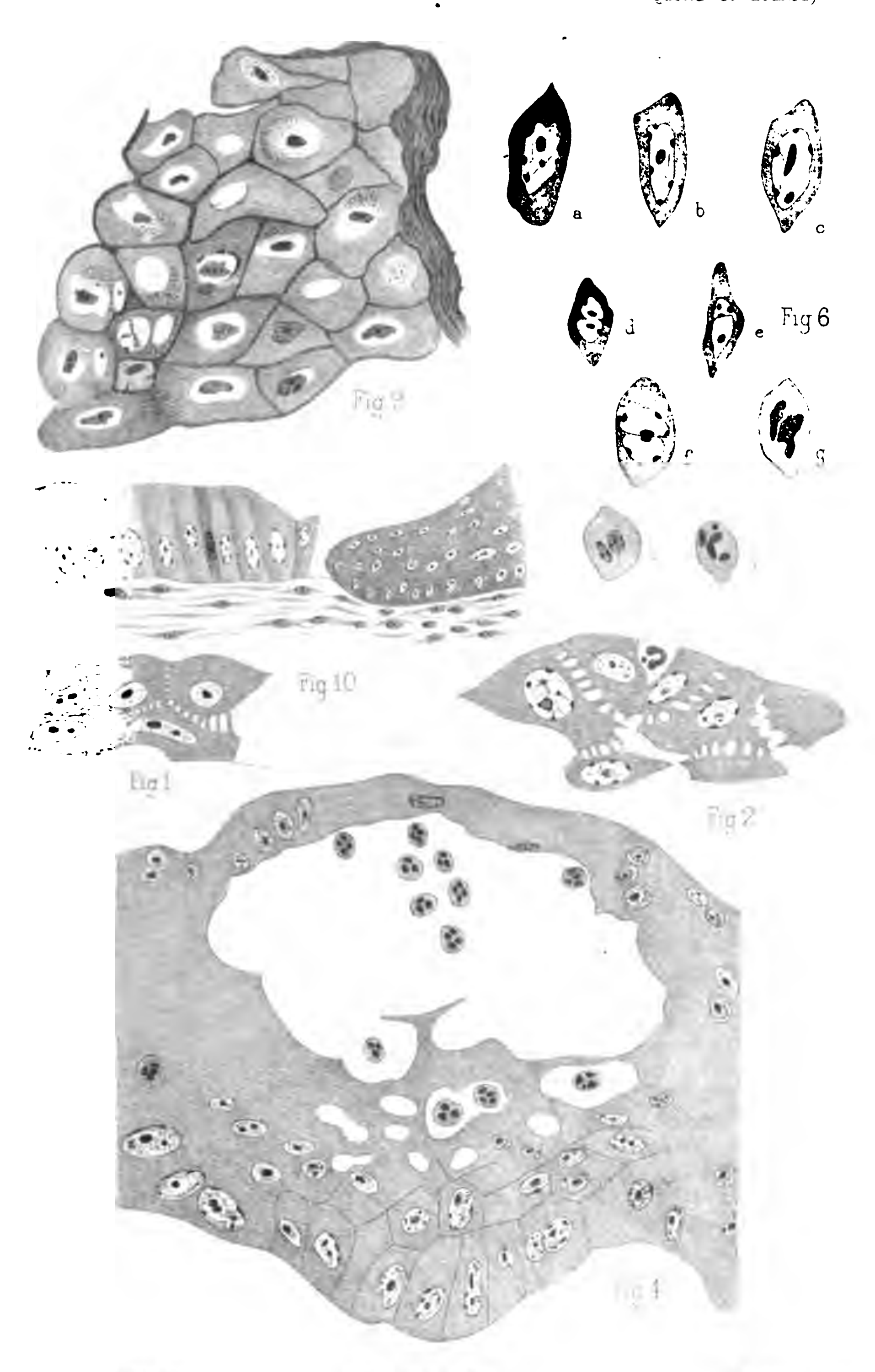
Fig. 20. — Une glande de Lieberkühn englobée dans une cicatrice conjonctive. Cette glande dont les éléments ont diminué de hauteur présente une mitose (plaque équatoriale et deux cellules en voie de chromatolyse).

Toutes les figures, à l'exception des figures 8, 11, 14, 19 et 20, ont été dessinées avec l'oculaire 1 de Vérick et l'objectif de Zeiss. Toutefois, les figures 4 et 9 ont été réduites de 1/3.

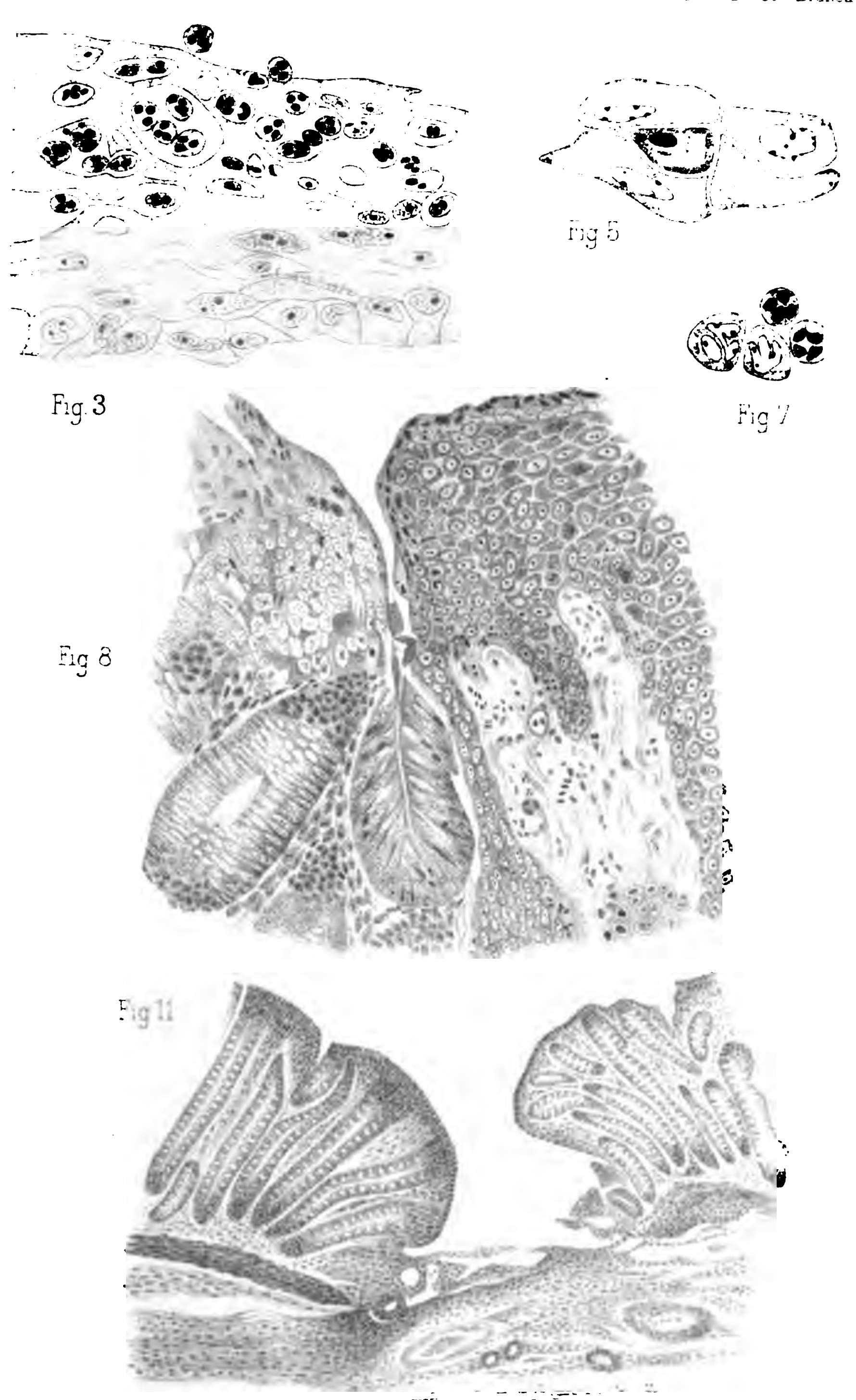
La figure 14 a été dessinée avec l'oculaire 1 et l'objectif 1/18 de Stiassnine.

Les figures 8, 19 et 20 ont été représentées avec l'oculaire 1 et l'objectif 4 de Vérick.

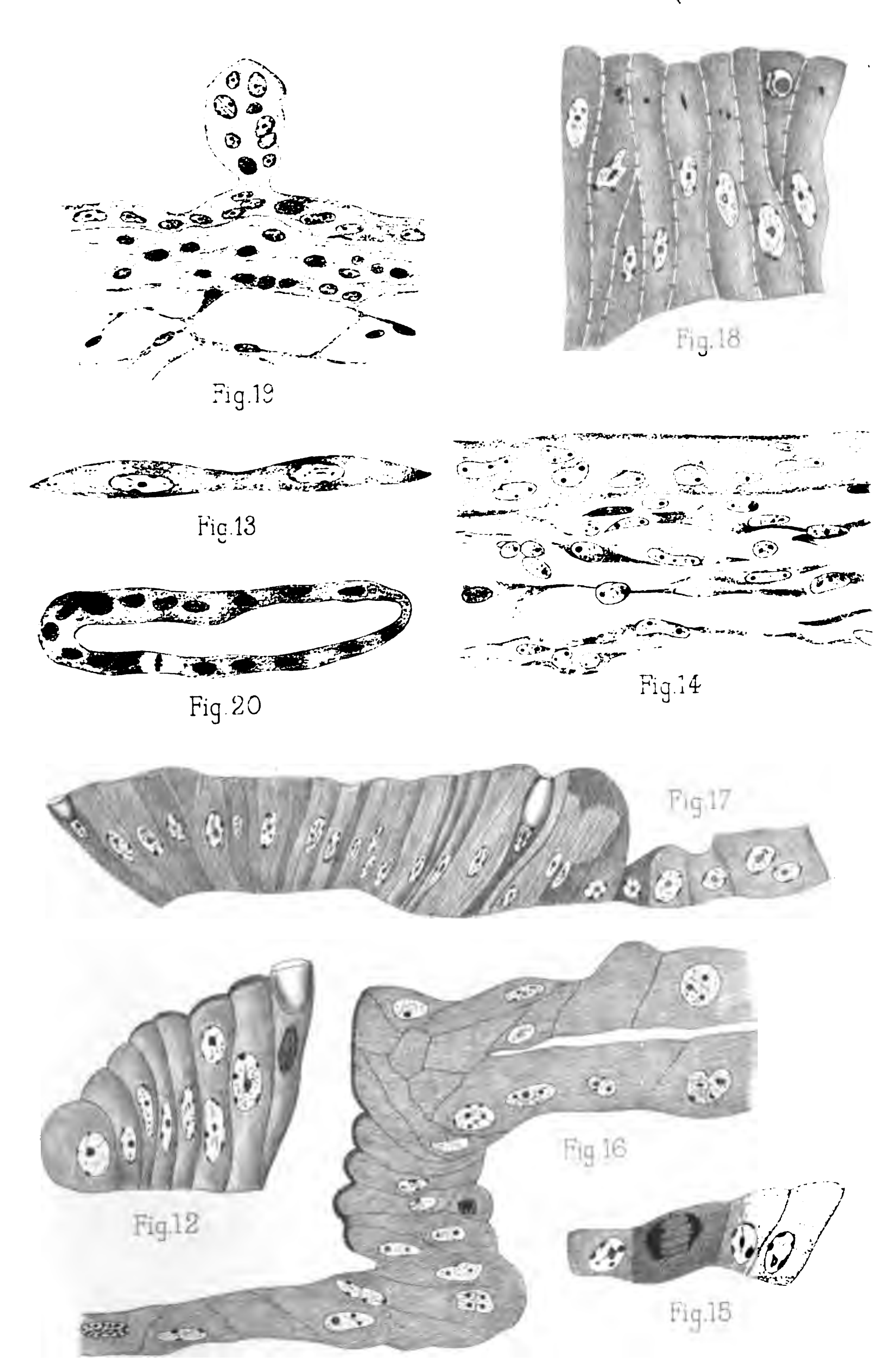
La figure 11 a été dessinée avec l'oculaire 2 de Vérick et l'objectif 0.



Quénu et Branca, del. Imp. Lemercier, Paris. A. Ducros lith.
Masson & Cie Éditeurs



Quénu et Branca, del. Imp. Lemercier, Paris A. Renard
Masson & Cie, Editeurs



Quénu et Branca del.

Imp Lemercier, Paris.

A. Bène

Masson & Cie, Editeurs.

II

SUR LA THROMBOSE CARDIAQUE AVEC EMBOLIES DANS LA DIPHTÉRIE

PAR

M. DEGUY, et Benjamin WEILL,

Chef de laboratoire à l'hôpital des Enfants-Malades. Interne des hôpitaux.

(TRAVAIL DU LABORATO)ER DE M. MARFAN.I

La question de la thrombose cardiaque en général, et dans la diphtérie en particulier a été et est encore controversée. Nous pensons que les observations que nous désirons relater sont susceptibles d'élucider quelques points encore obscurs.

Il y a trois ans, l'un d'entre nous, alors interne de M. Sevestre, constatait, à l'autopsie d'un enfant mort de diphtérie grave avec croup, des caillots intra-cardiaques que l'on pouvait considérer comme formés avant la mort. Ces caillots siégeaient à la pointe du ventricule gauche, étaient intriqués dans les colonnes charnues isolées l'une de l'autre et formant un lacis, dont il était à peu près impossible de les retirer. Ces coagula, à leur partie libre, vers la cavité cardiaque se présentaient sous forme de masses globuleuses, à surface lisse, de la grossesse d'un pois ou d'un grain de chénevis.

Il paraissait de toute évidence que ce feutrage spécial de la thrombose de la pointe ventriculaire était d'ordre pathologique et avait commencé à se développer avant la mort. Mais contre cette hypothèse qui nous semblait cependant la plus rationnelle se dressaient deux grosses objections : la observations, deux fois par la constatation anatomique d'embolies pulmonaires, et une fois par une embolie cérébrale.

première, c'est que cette thrombose ne paraissait s'être manifestée par aucun trouble spécial pendant la vie et qu'on ne constatait *post mortem* aucune lésion viscérale qui lui fut imputable; la seconde se déduisait du résultat fourni par l'examen histologique. En effet, sur des coupes pratiquées perpendiculairement à l'axe de la paroi, on ne constatait qu'une légère lésion de myocardite; de plus, l'endocarde ne paraissait pas considérablement altéré. Toutes les petites colonnettes charnues étaient isolées l'une de l'autre et dans leur interstice siégeaient les caillots dont le pourtour, c'est-à-dire la partie *juxta-endocarditique* était formée de fibrine avec de nombreux leucocytes, et la partie centrale formée de sang à peu près pur avec des globules rouges. Cette observation était restée incomplète, car il n'y avait pas eu d'examen bactériologique.

Ayant eu, depuis trois ans, l'occasion d'autopsier de nombreux diphtériques, nous n'avions pas retrouvé de cas semblables avec thrombose aussi accentuée. Nous n'avions constaté dans les ventricules que des masses fibrineuses plus ou moins élastiques, de couleur blanche, grise ou jaunâtre, parfois gélatineuses et transparentes, lisses et brillantes, envoyant ou non des prolongements entre les trabécules charnues de la pointe du cœur, dont on pouvait assez facilement les retirer.

Nous les considérions, d'accord en cela avec tous les auteurs classiques, comme des coagulations *post mortem* ou préagoniques.

Il y aurait donc eu toute une gamme d'aspects, depuis le simple caillot fibrineux libre dans la cavité des ventricules, jusqu'aux caillots assez fortement intriqués dans les trabécules de la pointe et dont le cas ci-dessus mentionné aurait été la forme la plus accusée.

Cependant, cette année, en l'espace de quinze jours, nous avons observé plusieurs faits qui nous démontrent qu'il faut en revenir à notre première hypothèse et que, dans certains cas, ces caillots intriqués dans la pointe des ventricules se forment pendant la vie et peuvent déterminer des accidents mortels. La démonstration nous en est fournie dans trois

OBSERVATION I. — D... Clémence, 10 ans 1/2, entre au pavillon de la diphtérie (service de M. le Dr Marfan) le 24 décembre 1901.

Voici les renseignements fournis par les parents : l'enfant ronfle habituellement, est sujette à tousser. Coqueluche il y a 9 ans, rougeole il y a 7 ans, scarlatine il y a 1 an 1/2. Il y a une épidémie de diphtérie à l'école d'où vient l'enfant. L'enfant se plaint de la gorge depuis le 23.

A l'entrée, la température est de 38°,2; on constate un exsudat pseudo-membraneux très étendu sur les deux amygdales, le voile, les piliers. Cou proconsulaire. Larynx intact, voix normale. On injecte 40 centimètres cubes de sérum.

Le 25 décembre, le coryza diphtérique est toujours très intense, la température reste la même. L'ensemencement décèle des bacilles longs avec diplocoques. On refait 10 centimètres cubes de sérum.

Le 26 décembre, état stationnaire, l'exsudat a un aspect gris de fer avec tendance à saigner. Des ensemencements sur gélose donnent des diplocoques en chaînettes (strepto-diplocoques) : 0gr,50 d'albumine dans les urines. On injecte 20 centimètres cubes de sérum et on administre à l'intérieur du perchlorure de fer.

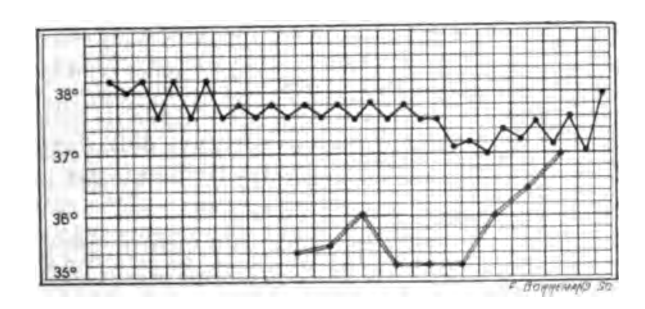
Le 27 décembre, même température, même traitement, sauf le sérum. Foie normal, matité cardiaque normale.

Le 29 décembre, toujours de l'albumine dans les urines, le pouls est régulier. La gorge se déterge difficilement, et les saignements persistent. Pouls régulier à 65.

Le 30 décembre, l'enfant a eu trois vomissements; on constate de l'augmentation de volume du foie et de l'augmentation de la matité cardiaque.

La température reste oscillante entre 37°,6 et 37°,8. Pouls régulier à 65. On administre 2 grammes de chlorure de calcium.

Le 31 décembre, nouveau vomissement. Sur la gorge et le voile du palais détergés, on constate des ulcérations couvertes d'une légère



pellicule grisâtre. Le foie est gros. Le pouls monte à 80. On continue le chlorure de calcium et on fait des injections de strychnine.

Le 1er janvier 1902, le pouls est à 62; il est régulier, mais faible.

Deux vomissements. Le foie et le cœur sont d'apparence normale. On continue le même traitement.

Le 2 janvier, même état, un vomissement, foie gros.

Le 3 janvier, la gorge est nettoyée; même état général, un vomissement; la température reste à 37°,6. Même traitement.

Le 4 janvier, foie moins gros; pouls régulier, un peu plus fort à 62. Apparition d'une paralysie du voile. Même traitement.

Le 5 janvier, pouls irrégulier, monte à 85, faible. Même état du foie. Un vomissement. Température oscillant entre 37° et 37°,4.

Éruption polymorphe avec tendance purpurique, disséminée sur tout le corps.

Le 6 janvier, plusieurs vomissements dans la nuit. Pouls arythmique à 80. Cinq grammes d'albumine dans les urines. La température est oscillante entre 37°,2 et 37°,4.

Le 7 janvier, pouls imperceptible. Foie très gros. Albumine 4 grammes. Pas de fièvre.

Le 8 janvier, éruption érysipélatoïde de la face. Extrémités froides. Température à 37°,8. Pouls incomptable. Respiration de Cheyne-Stokes. Albumine, 2 grammes. Mort rapide dans une pose d'apnée à 8 heures du soir.

Autopsie le 10 janvier, à 10 heures. — Poumon gauche : petits *infarctus* très nets avec congestion stasique assez marquée sans bronchopneumonie. Dans le poumon droit, œdème très accentué : au niveau de cet œdème, le poumon flotte; les infarctus sont plus nets et plus nombreux que dans le poumon gauche.

Foie gros avec pétéchies à la surface, présentant à la coupe l'aspect du foie cardiaque et gras. Pas de dégénérescence amyloïde apparente. Rate petite, sans infarctus. Les reins ont la substance corticale très pâle, avec quelques points d'adhérence et quelques petites ecchymoses sous-capsulaires. Pas d'infarctus.

A la coupe de la pointe du cœur, on constate une dilatation considérable des deux ventricules, autant du gauche que du droit et, à ce niveau, on constate une thrombose cardiaque des plus accentuées remontant jusqu'à l'implantation des gros piliers. Il n'y a pas de lésions valvulaires. C'est cette thrombose ventriculaire qui a été la cause des embolies pulmonaires. La thrombose se différencie facilement des caillots agoniques qui s'enlèvent très facilement par le lavage, tandis que les caillots de thrombose sont intriqués et adhérents, formés de fibrine jaunâtre. Voici comment se présente la coupe macroscopique de la pointe. Le myocarde sous-péricardique ne présente rien d'anormal à l'œil nu sur une épaisseur de 3 millimètres pour le ventricule gauche, de 1 millimètre pour le ventricule droit. Puis, survient au centre une zone de près de 1 centimètre d'épaisseur, d'apparence marbrée, dans laquelle on reconnaît, à leur couleur, les piliers et trabécules dissociés. Dans leur interstice, sont des caillots formés de deux zones, une

blanche, fibrineuse, appuyée directement contre le muscle, et une noire à l'intérieur de cette dernière, constituée par du sang coagulé.

Dans le ventricule droit, en bien des endroits, le cruor s'est enlevé par le lavage, montrant qu'il avait peu d'adhérence à la couche fibrineuse; mais celle-ci persiste et est très adhérente et intriquée. Débarrassée de son cruor, elle forme comme de véritables sacs fibrineux, donnant assez bien à la pointe du cœur l'aspect d'un poumon farci de petites cavernes ou de dilatations bronchiques. Le dessin ci-contre représente exactement ces lésions en grandeur naturelle.

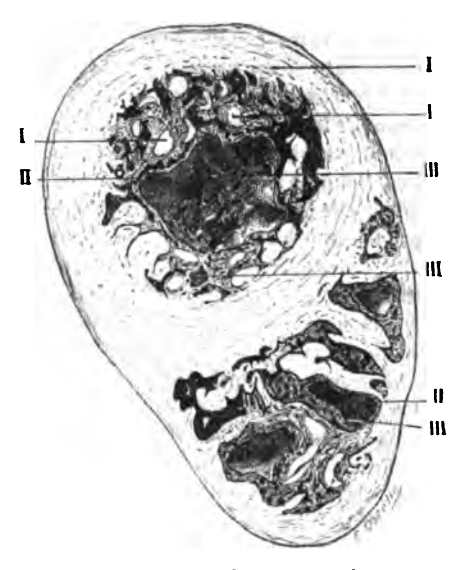


Fig. 1. — La pointe du cœur sectionnée.

I. — Myocarde. — II. Les sacs fibrineux de la thrombose. — III. Coagula cruoriques ou intérieur vide des sacs fibrineux.

Cerveau : congestion pie-mérienne très accentuée. Pas d'hydrocéphalie. A la coupe, pas de foyers emboliques dans les noyaux centraux, ni dans la substance sous-corticale. Rien au cervelet, ni dans la protubérance annulaire.

Examen histologique. — Sur les coupes histologiques, on constate des lésions de myocardite parenchymateuse et interstitielle. La leucocytose intermusculaire est diffuse, mais on peut observer de place en place de petits foyers de leucocytes polynucléaires. Toutes les artérioles et veinules intramyocarditiques sont gorgées de sang et thrombosées.

Les éléments de l'endocarde qui recouvre les colonnettes charnues sont multipliés et il existe un afflux leucocytaire abondant surtout dans les recessus. Sur l'endocarde se trouvent des dépôts fibrineux avec nombreux leucocytes et formant comme une gaine à un caillot cruorique central.

M. Legros, qui avait ponctionné le sang du cœur quelques instants après la mort, a observé en simple frottis et par les cultures des *diplocoques* à l'état de pureté et qui se sont expérimentalement montrés très virulents à tous les animaux en expérience. Nous avons retrouvé ce diplocoque dans nos coupes. C'est le diplococcus hemophilus perlucidus[1].

1. Voir Denys et Legros, Les agents pathogènes des septicémies méta-diphtériques (*Soc. méd. des hôpit.*, 16 mai 1902).

Le dessin ci-contre montre, mieux que toute description, les lésions observées.

Obs. II. — L'enfant D..., âgé de 2 ans, entre le 3 février dans le service de M. Marfan. Il n'a eu aucune maladie infectieuse et n'a pas d'antécédents importants à signaler. Il est malade depuis 4 jours. A son entrée, on constate une angine très étendue couvrant les amygdales, la luette et le voile du palais. Injection de 20 centimètres cubes de sérum. Température 38°,8. L'enfant présente du croup, pour lequel le tubage est insuffisant et on doit faire la trachéotomie.

Le 4 février, température 39°4. Mort le matin.

Autopsie le 5 février. — Rien à noter à l'ouverture du thorax; pas de liquide dans les plèvres.

Les poumons sont d'apparence et de consistance normales; mais, par places, le gauche est un peu plus résistant. On constate, à la surface, de petites zones d'atelectasie.

A la coupe du poumon droit, rien de notable, sinon un peu de congestion diffuse à la base, et un peu de pus dans les bronches moyennes.

A gauche, la section montre plusieurs petits *infarctus* dans le voisinage du hile; il y en a 4 ou 5 de la grosseur d'un petit pois. Pas de lésions broncho-pneumoniques.

Le cœur a un aspect et une consistance sensiblement normales, mais la teinte en est pâle. Pas de caillots dans le cœur gauche. Dans le cœur droit, on trouve un caillot fibrineux, blanc, un peu intriqué à la pointe, mais pas très adhérent. Pour des raisons indépendantes de notre volonté, nous n'avons pu conserver le cœur pour en faire des coupes histologiques.

Rien de spécial à noter à la rate ou au foie. Mais il existait des lésions intéressantes de la région sous-glottique. Dans l'intérieur de l'anneau cricoïdien existait une masse blanchâtre, ressemblant assez vaguement à une fausse membrane, adhérente à la muqueuse du chaton. Elle formait comme une cloison antéro-postérieure d'une épaisseur de 2 millimètres environ qui s'avançait jusqu'à la partie antérieure du cricoïde. Nous avons pratiqué des coupes histologiques de la région sous-glottique dans sa totalité, et ces coupes transversales nous montrent nettement cette apparence de cloison. Elle est constituée par un abcès de la muqueuse. Le pourtour est formé par la muqueuse et son chorion facilement reconnaissables et se continuant sans interruption à la base d'implantation avec la muqueuse cricoïdienne avoisinante. L'intérieur de la poche est formé par nombre considérable de leucocytes polynucléaires, et de diplocoques colorables par la méthode de Gram[1].

Ce fait intéressant d'une angine pseudo-membraneuse à bacilles de

1. M. Choffé reproduira dans sa thèse un dessin de cet abcès muqueux.

Lœffler, coexistant avec un abcès muqueux sous-glottique à diplocoques purs, nous montre que cet enfant était déjà infecté par ces diplocoques



Fig. 2. — Coupe histologique de la thrombose apexienne.

I. Péricarde. — II. Myocarde et colonnettes charnues. — III. Thrombose de vaisseaux intramyocarditiques. — IV. Foyers leucocytaires dans le myocarde. — V. L'endocardite surtout accentuée dans les recessus. — VI. Coagula cruoriques.

et qu'ils ont vraisemblablement été la cause de la thrombose cardiaque observée et de la septicémie manifestée.

Obs. III. — L'enfant L..., âgée de 2 ans 1/2, entre le 4 janvier au pavillon de la diphtérie. Les antécédents de l'enfant sont presque nuls;

elle n'a eu aucune des fièvres éruptives de l'enfance et, au dire des parents, est malade seulement depuis la veille.

Voici les signes constatés à l'entrée : Exsudat pseudo-membraneux sur les deux amygdales, le voile, la luette, les piliers. Adénopathie sous-maxillaire très marquée. Voix normale. Pas de croup. Température 38°,2 le matin, 38°,4 le soir. On injecte 20 centimètres cubes de sérum.

Le 5 janvier, même état, température 37°,6 le matin, 38° le soir; 10 centimètres cubes de sérum.

Le 6 janvier, l'exsudat est toujours très étendu, ainsi que l'adénopathie. Coryza séreux. On constate la présence d'une otite droite. Température 38° le matin; 37°,6 le soir; 10 centimètres cubes de sérum. Pas d'albumine dans les urines.

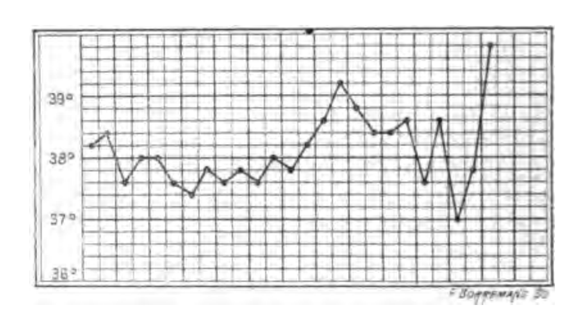
Le 8 janvier, exsudat presque totalement détaché. Presque plus d'adénopathie, mais persistance du coryza. Traces d'albumine.

Le 9 janvier, amygdale gauche nettoyée. Encore un peu d'exsudat à droite. Persistance du coryza. Température 38° le matin.

Le 10 et le 11 janvier, la température s'élève progressivement pour atteindre 39°,2 le 11 au soir. Traces d'albumine.

Le 12 janvier, la température descend un peu. *Le 13*, elle reste à 38°,4. On ne constate toujours rien d'anormal dans la poitrine. Un peu de pus dans la gorge. Adénite phlegmoneuse dans la région sternomastoïdienne droite qui ne fut pas incisée. Les soins de l'otite sont toujours continués.

Le 14, température le matin 37°,6, le soir 38°,6. Vers le soir, la sur-



veillante remarque l'apparition de mouvements convulsifs localisés au bras et à la jambe gauche. Puis, on constate de la déviation conjuguée de la tête et des yeux, à droite; puis de la respiration stertoreuse, de l'écume au lèvres, et de la déviation de la commissure labiale. État comateux.

Le 15 janvier, même état; le diagnostic d'hémiplégie gauche avec paralysie faciale s'impose. Hyperthermie agonique, 40°. En raison de l'otite concomitante, on redoutait une méningite. Malgré la netteté des

signes classiques d'une hémorragie cérébrale, on pratique une ponction lombaire qui resta sans résultat au point de vue du cyto-diagnostic. Quelque temps après, l'enfant succombait.

AUTOPSIE *le 18 janvier*, à 10 heures du matin :

A l'ouverture de la boîte cranienne on ne constate pas de méningite ; la congestion pie-mérienne est très modérée ; on ne constate ni thrombose ni artérite des vaisseaux méningés. Les sinus sont indemnes de toutes lésions; par contre, on note sur le cerveau un ramollissement rouge notable de la partie inférieure de la zone rolandique et de la partie avoisinante du lobe temporal à droite; rien de semblable à gauche.

La section de l'hémisphère droit montre que le ramollissement pénètre jusque dans la région des noyaux centraux. Les couches optiques se séparent aisément de la capsule interne nettement ramollie. Congestion assez intense de la capsule interne, notamment du noyau lenticulaire.

Les artères allant à ce foyer de ramollissement ont été disséquées et examinées avec soin, et l'on a trouvé une oblitération de la sylvienne par une embolie sur une longueur d'environ trois centimètres.

Cœur. — A l'examen microscopique, le myocarde paraît sain; on ne trouve ni endocardite ni péricardite.

A la pointe du ventricule gauche, on trouve des caillots peu volumineux, noirâtres à leur surface libre, et fibrineux dans la partie qui adhère à l'endocarde et qui s'intrique dans les interstices des petites colonnettes charnues.

Poumons. — A la base du poumon gauche, lésions notables de broncho-pneumonie à forme pseudo-lobaire; à droite, un noyau de pneumonie dans le lobe inférieur.

A l'examen histologique de l'artère sylvienne, on remarque : l'intégrité absolue de la paroi artérielle jusqu'à la limitante élastique. L'épithélium, sain sur presque tout le pourtour de l'artère, manque en quelques endroits. Toute la cavité de l'artère est remplie par un caillot embolique qui l'oblitère complètement.

Examen du myocarde:

Des coupes furent pratiquées en plusieurs endroits au niveau de la thrombose apexienne et colorées à la thionine, hématéine, hématoxyline et carmin, et nous ont révélé des lésions de myocardite parenchymateuse et interstitielle accentuées, de l'endocardite et la présence de diplocoques facilement colorables dans les coupes [1].

L'étude de ces observations nous amène à envisager successivement les trois questions suivantes à savoir : les

1. Nous pourrions ajouter à ces trois observations un autre fait que l'un d'entre nous a relaté à la Société de pédiatrie (mai 1902). Dans ce cas, il y avait des embolies spléniques (DEGUY).

embolies pulmonaires dans la diphtérie, les hémiplégies dans la diphtérie et enfin la thrombose cardiaque.

Les embolies pulmonaires dans la diphtérie n'ont aucune histoire clinique, et deux auteurs seulement nous paraissent les avoir signalées au point de vue anatomo-pathologique avec une telle netteté que leur existence nous semblait indiscutable à la seule lecture de leurs observations : ce sont Robinson Bewerley [1] et Labadie-Lagrave [2].

Dans la thèse de Bewerley, nous trouvons l'observation suivante :

Observation I. — *Croup trachéotomisé.* Mort. A l'extérieur des poumons, sous la plèvre, on voit un certain nombre de petits nodules, gros comme une noisette, disséminés, noirâtres, denses, résistants. A la coupe, ces nodules laissent sortir un peu de sang foncé, évidemment extravasé. Quelques-uns étaient très denses et allaient au fond de l'eau.

Dans le cœur, un caillot remplit le ventricule droit ; il est très adhérent aux parois et s'en détache difficilement.

Il semble bien qu'il s'agisse là d'infarctus emboliques et non de foyers locaux d'apoplexie, car Bewerley en fait nettement la distinction d'avec ce qu'il appelle les ecchymoses lenticulaires sous-pleurales, où le poumon crépite encore et ne tombe pas au fond de l'eau.

Nous emprunterons à la thèse de M. Labadie-Lagrave, la relation des faits suivants :

Observation I. — Angine couenneuse. Croup. Trachéotomie : Infarctus du poumon droit, reconnaissables à leur forme pyramidale, à base périphérique et à sommet central.

Dans les cavités droites du cœur, on trouve un caillot fibrineux solide, décoloré, et d'un très gros volume, adhérant fortement aux parois ventriculaires et ne se prolongeant pas dans l'artère pulmonaire.

Obs. II. — Gangrène de la vulve consécutive à une diphtérite vulvaire. — Infarctus des poumons.

On trouve dans l'intrication des cordages tendineux du cœur droit, de petits caillots fibrineux, jaunâtres, solides et adhérents, qui pourraient bien avoir été le point de départ des infarctus pulmonaires.

Ces observations, de même que les nôtres, démontrent bien l'existence dans la diphtérie des infarctus emboliques

1. Robinson Bewerley, De la thrombose cardiaque dans la diphtérie (*Thèse* de Paris, 1872).

2. Labadie-Lagrave, Des complications cardiaques du croup et de la diphtérie (*Thèse* de Paris, 1875).

du poumon. Nous n'insisterions pas à leur sujet, s'ils n'avaient pas été contestés et discutés. M. Marfan, dans son article sur l'apoplexie pulmonaire (*Traité de médecine* de Bouchard, 2e édition), nous montre nettement combien différentes sont les opinions à ce sujet; la plus généralement adoptée est celle de M. Balzer et de M. Joffroy qui considèrent les infiltrats sanguins des poumons de diphtériques comme des noyaux de broncho-pneumonie infiltrés de sang.

Il est probable que le mécanisme de l'apoplexie pulmonaire dans la diphtérie n'est pas toujours le même. Ce que nos observations démontrent, c'est que, comme Bouchut et Labadie-Lagrave l'avaient soutenu, elle a parfois une origine embolique. Les infarctus dus à cette cause sont rares, ils sont en général petits et leur volume ne dépasse pas celui d'un pois.

On rencontre aussi de petits foyers d'apoplexie diffuse souvent sous-pleurale, mais le poumon n'a pas à ce niveau la densité de l'infarctus. il ne tombe pas au fond de l'eau, et la coloration de ces hémorragies est rouge rosée, rouge rutilante et n'est pas noirâtre comme dans l'infarctus.

La périphérie des foyers broncho-pneumoniques, surtout quant il y a de la diphtérie des petites bronches. est souvent rosée, congestive, apoplectique, mais cette lésion se différencie très nettement, et même à l'œil nu, des infarctus emboliques.

La raison qui, sans doute, a fait douter de l'existence de ces derniers est leur extrême rareté, car sur près de trois cents diphtériques que l'un d'entre nous a pu autopsier, nous ne les avons rencontrés que dans les observations ci-dessus mentionnées.

Malgré le peu de faits dont nous disposons, et le peu d'observations publiées jusqu'à ce jour, nous croyons que l'on peut, jusqu'à ce que de nouvelles observations viennent modifier nos idées, assigner les caractères suivants aux embolies pulmonaires dans la diphtérie.

Ces embolies sont rares et s'observent dans la proportion de 1 cas sur 100 mortels de diphtérie; elles sont toujours petites, de la grosseur d'un petit pois, le plus souvent sous-

pleurales, mais pouvant exister au centre du poumon. Elles n'ont aucune conséquence fâcheuse, ne retentissent pas sur la plèvre et ne sont qu'une trouvaille d'autopsie, car elles n'ont pas d'histoire clinique. Elles sont l'indice que le malade est mort par le cœur. Fait important, elles ne sont pas plus nombreuses dans les thromboses lentes que dans les thromboses récentes de la pointe du cœur.

Les *embolies cérébrales* sont encore plus rares que les embolies pulmonaires, et on ne retrouve dans les auteurs absolument rien de précis à leur sujet. Beaucoup d'observations manquent de la sanction anatomique. Tous ces faits sont cités dans un intéressant travail de Amedeo Levi[1]. Quatorze fois, on a vu ou incriminé une embolie pour expliquer une hémiplégie diphtérique (Bouchut, Seifert, Sharples Jones, Henoch, Bokai, Trevelyan, Baginski). Deux fois Baginski trouva des embolies dans le corps strié et le noyau lenticulaire; de même Trevelyan[2]. L'observation de Levi n'a rien de caractéristique, il s'agissait d'une forme très grave d'angine diphtérique avec phénomènes de collapsus cardiaque, et au vingt-huitième jour, un accès apoplectique, avec parésie faciale gauche consécutive et parésie des extrémités du même côté. Peu à peu, la parésie a diminué et laissé seulement de la faiblesse et une grande prostration. Le lendemain, nouvel accès apoplectiforme, même parésie que la veille, mais plus persistante et plus grave. Neuf jours après, s'ajoute à la paralysie existante une paralysie du tronc et de la nuque. A ce moment, le malade a deux groupes de paralysie indépendants, d'une part la pupille, le voile du palais, et une paralysie grave du tronc et de la nuque, d'autre part, du côté droit du visage et des extrémités. On dut alimenter le malade par la sonde et le traiter par l'électricité. Peu à peu, il y eut disparition des paralysies.

Ce fait de paralysies multiples à début apoplectiforme est

1. A. Levi, Ein fall, von Hemiplegia Cerebralis nach Diphterie (*Archiv f. Kinderheilkunde*, 1897, p. 2).
2. Trevelyan, *The medical chronicle*, mars 1892.

certainement intéressant, mais nous ne savons rien quant à sa pathogénie, puisque l'autopsie manque. Levi tend à admettre qu'il s'agissait d'hémorragie ou de thrombose plutôt que d'embolie.

Plus importante est l'observation suivante de M. Labadie-Lagrave.

Il raconte l'histoire d'un enfant de 7 ans 1/2, atteint de croup depuis 3 jours, et que l'on se met en mesure de trachéotomiser : « A peine la première incision de la peau est-elle faite, que l'enfant pâlit tout à coup, ses yeux s'éteignent, sa peau se refroidit et se décolore, les membres sont inertes et glacés, le pouls insensible, les battements du cœur à peine perceptibles, la mort paraît certaine ; l'opérateur fait en toute hâte, et sans s'émouvoir, l'incision de la trachée, introduit la canule ; la plaie ne donne pas une goutte de sang, l'enfant ne paraît déjà plus respirer. L'insufflation directe est aussitôt pratiquée, et on réussit à ne produire que quelques rares et courtes inspirations, l'électricité ne semble guère plus active, et le petit malade reste ainsi plongé pendant près de dix minutes dans cet état de mort apparente. Il se réveille enfin ; mais quel n'est pas notre étonnement en constatant l'existence d'une *hémiplégie complète du côté droit* avec déviation manifeste de la face du côté opposé. L'enfant ne survécut que 36 heures à cet accident et mourut dans le coma. L'autopsie permit de constater l'existence d'un ramollissement du cerveau limité au lobe antérieur de l'hémisphère gauche et qui, d'après M. le Dr Labric, aurait été causé par une embolie artérielle. Malheureusement, le cœur ne fut pas examiné. »

Il nous faut mentionner aussi une observation de Manicatide, non suivie d'autopsie, et qui paraît assez probante au seul point de vue clinique (*Revue des Maladies de l'enfance*, 1896).

M. Picot (*Traité pratique des maladies de l'enfance*, de d'Espine et Picot, 6e édition, p. 191) a examiné le cœur et y a constaté la présence de caillots. Bouchut (*Gazette des hôpitaux*, 1869, p. 401), chez un enfant convalescent de diphtérie, observa une hémiplégie droite avec aphasie, et embolie

de l'artère rétinienne gauche. Gaudard (*Thèse*, Genève, 1884) rapporte deux observations nouvelles.

L'observation de Berend (*Arch. f. Kinderheilkunde*, t. XVII, 1894), rapportée par d'Espine et Picot, est aussi probante que la nôtre : un garçon de six ans, convalescent d'angine diphtérique, depuis une douzaine de jours, est pris de convulsions cloniques dans le bras et la jambe gauche, qui furent suivies d'une hémiplégie gauche complète. On constate en même temps, des bruits du cœur accélérés et très faibles. L'enfant succombe cinq jours après. On trouve dans l'artère sylvienne droite un caillot embolique qui bouche celle-ci dans l'étendue de 4 centimètres, et dans les gros ganglions cérébraux de l'hémisphère droit un foyer de ramollissement. Le ventricule gauche présente dans la région de la pointe plusieurs végétations de la grosseur d'une lentille à celle d'un haricot, adhérant faiblement à l'endocarde, gris rougeâtre, friables.

Les deux reins sont le siège d'infarctus cunéiformes.

En somme, pour être rares, les embolies de la sylvienne au cours de la diphtérie sont un fait connu et certain, et à leur étude se rattache celle des hémiplégies diphtériques dont on connaît jusqu'aujourd'hui 35 observations. Peut-être est-ce à des embolies qu'il faut rattacher les formes curables de l'hémiplégie diphtérique. Cette hémiplégie ne se distingue en rien, au point de vue clinique, des hémiplégies ordinaires; même début brusque, apoplectiforme, mêmes secousses convulsives du début dans les membres atteints, même déviation conjuguée de la tête et des yeux, paralysie faciale concomitante, puis, coma, paralysie, stertor et enfin mort. Les embolies ne sont pas cependant la seule cause de l'hémiplégie diphtérique, celle-ci peut relever soit d'un foyer d'hémorragie, soit d'un foyer de thrombose de la sylvienne.

Mendel, qui relate 3 observations d'hémiplégies, eut une guérison, mais l'enfant survécut hémiplégique; dans un des deux autres faits où il put pratiquer l'autopsie, il trouva une hémorragie grosse comme un noyau de cerise dans la partie interne du noyau lenticulaire. Les autres faits rappor-

tés à une hémorragie sont ceux de Jackle, Auerbach, Hedgren, Seifert, Donath, Solbrig.

Henoch vit à l'autopsie d'un de ses malades une hémorragie dans la partie interne du noyau lenticulaire avec destruction d'une partie voisine de la capsule interne.

La *thrombose des vaisseaux du cerveau* comme cause d'hémiplégie a été incriminée par Thomas qui pense que cette thrombose dépend soit de la circulation dans le sang de micro-organismes, soit des altérations vasculaires et sanguines provoquées par la toxine circulante et qui trouve dans la faiblesse de la circulation, due à l'affaiblissement cardiaque, un puissant appui pour la formation du thrombus. Cette opinion est parfaitement logique, mais rien jusqu'ici n'est venu la confirmer, et les observations de Thomas ne sont pas nettes.

En somme, ce qui résulte de tout cela, c'est que l'embolie semble être la cause la plus fréquente et, en tout cas, la plus certaine de l'hémiplégie méta-diphtérique. Comme le fait très justement remarquer Levi, « la faiblesse cardiaque, le ralentissement de la circulation et peut-être l'augmentation de la coagulabilité du sang constituent des facteurs qui facilitent la formation de petits thrombus dans les cavités du cœur, thrombus qui doivent être absolument distingués par leurs caractères diagnostiques des thrombus *post mortem* et qui ont été indiqués dans les cas de diphtérie sur la table d'autopsie par Schrakamp [1] entre autres ».

L'existence d'une albuminurie, d'une néphrite favorise également les altérations cardiaques et les thromboses.

D'après Levi, l'embolie siège habituellement à gauche; mais nous avons vu qu'elle peut tout aussi bien siéger à droite ; elle atteindrait de préférence des enfants âgés de 8 à 15 ans, et on n'en observerait pas dans le très jeune âge. Notre cas personnel prouve qu'il faut atténuer cette affirmation. Le pronostic, presque toujours mortel, reste toujours grave dans les cas les plus favorables à cause des séquelles paralytiques.

1. SCHRAKAMP, Ueber die Organveränderungen bei der Diphterie. Herz (*Arch. f. Kinderheilkunde*, 1888, p. 199).

Dans les thromboses de la sylvienne, la paralysie serait d'abord incomplète et passagère, parce qu'au début, la lumière du vaisseau n'est pas complètement bouchée et que la zone cérébrale correspondante s'adapte après peu de temps au faible courant du sang.

Nous ne saurions clore ce chapitre sans rappeler les curieuses hypothèses d'Apolant [1] et d'Oertel qui veulent assimiler les hémiplégies suite d'hémorragie cérébrale aux paralysies diphtériques ordinaires au point de vue pathogénique en se basant sur l'analogie fréquente des lésions dans les deux cas. D'après eux, dans les monoplégies ou les paraplégies diphtériques ordinaires, on trouve fréquemment des hémorragies dans les nerfs périphériques. Dans l'hémiplégie, le processus serait le même, il n'y aurait qu'une question de degré et de siège.

Cet exclusivisme qui consisterait à tout rapporter à l'hémorragie tombe devant les faits qui nous montrent la réalité des embolies et leur plus grande fréquence.

Enfin, nos observations nous amènent à étudier la *thrombose cardiaque* dans la diphtérie. Cette lésion nous paraît être la résultante d'altérations myo-endocardiques et d'altérations sanguines relevant d'une infection surajoutée à la diphtérie. Il est évident que la diphtérie elle-même peut altérer le cœur et ses séreuses; mais elle ne nous paraît pas devoir être mise en cause dans les faits que nous relatons.

Beaucoup d'auteurs ont étudié les myocardites diphtériques. Leyden[2], Œrtel[3] ont constaté de la myocardite interstitielle; Mosler[4], de la dégénérescence graisseuse; Birsch Hirschfeld et Leyden [5], des altérations parenchymateuses du myocarde; Rosenbach[6], Hayem[7], Romberg[8] ont décrit des altérations analogues.

1. Apolant, Hemiplegie nach Diphterie (*Thèse* de Berlin, 1894).
2. Leyden, *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1882.
3. Œrtel, *Deutsche Archiv f. klin. Med.*, 1871.
4. Mosler, *Archiv. der Heilkunde*, 1873.
5. Birsch Hirschfeld et Leyden, *Virchow's Archiv.*, 1870.
6. Rosenbach, *Archiv. der Heilkunde*, 1873.
7. Hayem, *Arch. de physiol. normale et pathol.*, 1869.
8. Romberg, *Deutsche Arch. f. klin. Med.*, Bd. 48.

Après les thèses de Bewerley et Labadie-Lagrave, viennent les travaux expérimentaux de MM. Mollard et Regaud[1], et le rapport de M. Renaut, au Congrès de Lille, sur les myocardites aiguës (1899) met la question au point.

Des faits se rapportant à la thrombose cardiaque apexienne ont été relatés par Ellis[2] qui cite un fait de péricardite avec concrétion fibrineuse dans le cœur ; par Gerlier[3], qui réunit dans un travail d'ensemble les cas connus. Rappelons quelques faits. Dans l'observation III, de Bewerley, on trouva un caillot de moyenne grosseur envoyant des prolongements jusqu'à l'apex du ventricule. Ces prolongements entrent dans toutes les dépressions qui séparent les colonnes charnues de troisième ordre. On les arrache difficilement. Les cordages tendineux et les colonnes charnues auxquels ils s'attachent sont entraînés et enchevêtrés étroitement par ce caillot. Dans l'observation IV du même auteur, nous voyons que le ventricule droit contient un caillot fibrineux de moyen calibre, assez adhérent aux parois cardiaques par des expansions fibrineuses, enveloppé en grande partie par du sang noir, presque liquide.

Dans l'observation V, les caillots occupent les deux ventricules, sont fibrineux en totalité, résistants, fortement adhérents à l'endocarde. On les en sépare difficilement, surtout du côté droit, où le caillot est manifestement plus ancien. Les deux pourtant présentent une stratification évidente.

Rappelons aussi les deux observations précédemment citées de M. Labadie-Lagrave qui nous semble avoir trop insisté sur l'endocardite valvulaire et pas assez sur l'endocardite apexienne puisqu'il la nie.

Aussi sommes-nous en désaccord avec lui lorsqu'il affirme n'avoir jamais rencontré d'endocardite pariétale ventriculaire, car c'est précisément ce que nous tenons à démontrer : à savoir l'existence d'une *endocardite de la pointe avec thrombose consécutive*. Comme nous le disons plus loin, cette endocardite est d'origine infectieuse, due à des diplocoques.

1. Mollard et Regaud, *Soc. de biol.*, 10 et 17 juillet 1897; *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897.
2. Ellis, *Brit. med. Journ.*, septembre 1862.
3. Gerlier, *Thèse* de Paris, 1866.

Elle est le résultat d'une septicémie secondaire ou associée à la diphtérie.

Dans ces septicémies, on observe assez fréquemment. aux autopsies, de petits foyers d'apoplexie pulmonaire, de l'œdème pulmonaire, de petits foyers d'apoplexie sous-péricardique ou sous-endocardique, entre les fibres musculaires du cœur, et jusque dans le tissu cellulaire sous-cutané, donnant ainsi lieu pendant la vie à ces ecchymoses bleutées dont on connaît la fâcheuse signification au point de vue du pronostic.

La myocardite parenchymateuse et interstitielle est de règle, de même que la néphrite aiguë qui se traduit presque toujours par une albuminurie intense et persistante, massive. Le foie a le type du foie infectieux, gros, congestionné, à taches blanches.

Le cœur, atteint d'endocardite de la pointe avec thrombose, est un cœur mou, flasque, s'affaissant sur la table d'autopsie. Les oreillettes, les auricules et les ventricules sont dilatés, distendus par des caillots cruoriques noirâtres, dans lesquels on retrouve, par ensemencements, des diplocoques en culture pure. Le cœur étant ouvert et débarrassé de ses caillots par lavage sous un mince filet d'eau, on remarque que le myocarde est pâle, couleur feuille morte avec des îlots grisâtres de désintégration. Les trabécules de la pointe du cœur sont dissociées, isolées par la dilatation et forment un feutrage très élégant. Mais, tout à fait à la pointe du ventricule, intriqué dans ce feutrage, il reste un ou plusieurs caillots fibrino-cruoriques, de grosseur variable depuis un petit pois jusqu'à une noisette, que l'on ne peut détacher par le lavage, adhérents, et que l'histologie nous montre être la conséquence de processus d'endocardite sous-jacente. Quelquefois, comme dans le cas que nous avons fait dessiner, dans le feutrage trabéculaire, il existe comme de petits sacs fibrineux remplis de caillots cruoriques, dans lesquels pullule du diplocoque. Il n'est pas interdit de supposer qu'à un degré plus avancé, ces sacs et ces caillots auraient subi la transformation purulente.

Nous trouvons donc réuni tout un groupe de causes

importantes pour la formation de thrombose de la pointe, à savoir : la dilatation cardiaque avec disjonction trabéculaire favorisant la stase sanguine dans les interstices, l'endomyocardite sous-jacente, l'infection.

Ces considérations nous permettent de concevoir la possibilité de thromboses rapides, intracardiaques, de coagulation en masse du sang contenu dans le cœur, et déterminant alors la mort subite. L'endocardite avec thrombose de la pointe, si minime soit-elle, est l'amorce de la thrombose totale en masse favorisée par les transformations chimiques du sang sous la dépendance de l'infection et par la dilatation du cœur dans la totalité. Il se produit là le même processus que l'on observe dans les phlegmatias où le bourgeon endophlébitique préoblitérant est le précurseur de la coagulation totale.

L'origine infectieuse, diplococcique, de ces accidents cardiaques, méta-diphtériques, nous permet de croire à la réalité des faits d'endocardite valvulaire décrits par M. Labadie-Lagrave, faits qu'il ne faut pas rattacher à la diphtérie mais à une infection secondaire surajoutée. Nous laissons de côté ce point de la question, n'ayant l'intention que de parler de l'endocardite et de la thrombose de la pointe.

Les lésions observées histologiquement portent sur le myocarde et sur l'endocarde.

Le myocarde est le siège d'altérations parenchymateuses et interstitielles. La fibre musculaire cardiaque présente toutes les variétés de lésions que l'on rencontre habituellement dans les myocardites inflammatoires aiguës.

Les fibres musculaires présentent l'état granuleux: il y a disparition de la striation, et beaucoup d'entre elles sont en voie de désintégration. Entre les fibres, on voit un réseau de fibrine contenant des leucocytes en assez grande quantité. Dans quelques endroits, les fibres musculaires ont presque complètement disparu et sont remplacées par un réticulum exsudatif dans les mailles duquel se trouvent d'abondants leucocytes et des noyaux musculaires. Les leucocytes sont polynucléés. L'hyperleucocytose est diffuse et aussi nodulaire.

Les vaisseaux sanguins et veineux sont distendus, gorgés

de sang, et les capillaires distendus deviennent nettement visibles. Dans ces vaisseaux gorgés de sang se trouvent de nombreux leucocytes polynucléaires, et, par la coloration à la méthode de Gram, on y rencontre des diplocoques. La paroi des artères et des veines n'est pas très altérée, mais il y a abondance de leucocytes dans l'adventice.

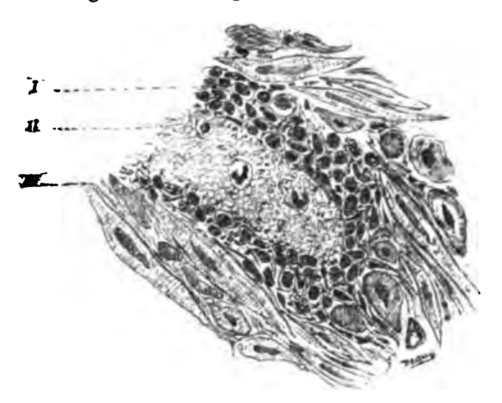


Fig. 3. — Un foyer d'endocardite vu à l'immersion.

I. Endocardite. — II. Thrombus. — III. Fibres musculaires altérées.

Les lésions de l'endocarde sont manifestes; il y a tuméfaction des cellules endothéliales de cette séreuse, et une multiplication des cellules embryonnaires polynucléées formant plusieurs assises, avec exsudation fibrineuse à la surface. De nombreux diplocoques sont visibles dans ces foyers inflammatoires qui ont leur maximum dans les petits recessus intertrabéculaires.

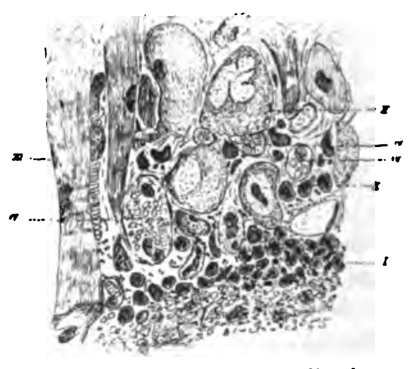


Fig. 4. — Foyer d'endo-myocardite dans un recessus apexien.

I. Endocardite avec diplocoques. — II. Fibres musculaires altérées coupées transversalement. III. Fibres longitudinales. — IV. Capillaires distendus et thromboses.

Les dessins annexés à ce travail montrent sous quel aspect se présentent ces lésions.

Les lésions des infarctus consécutifs à cette thrombose sont les mêmes que celles d'un infarctus embolique vulgaire, mais on peut y retrouver des diplocoques. Ces embolies sont donc infectieuses et infectantes.

Nous avons observé des faits d'endocardite apexienne typique avec lésions histo-bactériologiques identiques à celles précédemment décrites, mais où il n'y avait pas eu d'embolies volumineuses.

Dans ces cas, on observe fréquemment un œdème pulmonaire intense avec ruissellement de sérosité abondant.

D'autres fois, il y a de petites apoplexies pulmonaires, des congestions diffuses, ce qui nous permet de concevoir que l'infection pulmonaire peut être septicémique, se faire par voie sanguine et qu'il y a là une pathogénie spéciale des pneumonies infectieuses post-diphtériques.

Sans nous arrêter sur ces faits que nous espérons étudier ultérieurement, mentionnons encore seulement au point de vue anatomique, les deux observations suivantes d'endocardite apexienne sans embolies [1].

Obs. IV. — B..., morte avec des symptômes de septicémie méta-diphtérique. Autopsie le 7 avril 1902.

Rien dans les plèvres et le péricarde.

Aux deux poumons, pas de lésions de bronchopneumonie; mais œdème très accentué avec, à la pression, ruissellement très abondant de sérosité. Pas de pus dans les bronchioles.

Foie volumineux avec taches blanc jaunâtre.

Rate d'apparence et de volume normaux.

Reins : aspect de reins atteints de néphrite épithéliale à un degré peu avancé.

Cœur dilaté, rempli de caillots noirâtres dans lesquels on constate, par un simple frottis, de nombreux diplocoques. Ces diplocoques, ensemencés par M. Legros, donnent des cultures pures et se sont expérimentalement montrés très virulents.

Le cœur étant débarrassé par le lavage de ses caillots cruoriques, il reste à la pointe du ventricule gauche, dilaté, un caillot fibrino-cruorique de la grosseur d'une noisette, adhérent, et intriqué entre les colonnettes charnues. Des inclusions furent faites de cette pointe du cœur et du caillot, et les coupes histologiques nous ont révélé de la myocardite interstitielle et parenchymateuse, de la stase sanguine des capillaires, de la leucocytose accentuée, de l'endocardite et, de plus, une infiltration considérable de diplocoques dans tout le myocarde et l'endocarde. Souvent, ils se réunissent en amas.

1. Les détails cliniques et bactériologiques seront développés dans la thèse de M. Legros.

L'observation suivante paraît calquée sur celle qui précède :

Obs. V. — D..., Berthe, 2 ans, autopsiée le 13 avril 1902.

A l'ouverture du cadavre, on constate que le foie déborde considérablement les fausses côtes, et que le poumon droit est symphysé en arrière.

Foie très hypertrophié et dégénéré avec taches blanches autour des veines sus-hépatiques.

Rate d'apparence et de volume normaux.

Reins très volumineux, atteints de néphrite épithéliale. La substance corticale est congestionnée.

Dans le sommet du poumon droit, quelques granulations tuberculeuses, un gros ganglion trachéo-bronchique caséifié à droite.

Pas d'infarctus pulmonaires, mais de l'œdème très intense.

Dans le poumon gauche, œdème pulmonaire généralisé avec ruissellement de sérosité.

Au cœur, myocardite intense, dilatation des cavités et thrombus adhérents de la grosseur d'un petit pois à la pointe de chaque ventricule.

Les coupes histologiques donnent exactement les lésions signalées dans l'observation précédente, avec les mêmes diplocoques très abondants.

M. Legros a ensemencé le sang du cœur, et a obtenu des cultures pures de diplocoques qui se sont montrées expérimentalement très virulents.

La symptomatologie de la thrombose cardiaque serait assez confuse, d'après M. Labadie-Lagrave ; il mentionne deux types cliniques, l'un dans lequel la thrombose est rapide, l'autre dans lequel elle est lente.

Dans le premier cas, les accidents sont brusques, l'enfant est pâle et blême, s'agite ; la peau est décolorée, blafarde, terreuse ; les contractions cardiaques, d'abord bruyantes, tumultueuses et affolées deviennent confuses, obscures, sourdes, inégales, irrégulières, entrecoupées. La respiration est courte, précipitée, anhélante. Le pouls est faible, filiforme, inégal, irrégulier. Les veines jugulaires se dessinent sous la peau sous forme de traînées bleuâtres. Les membres se refroidissent, les extrémités paraissent glacées, une pâleur mortelle couvre tout le corps, et l'enfant s'éteint progressivement après deux, quatre ou six heures d'angoisse, ou bien, il succombe brusquement, enlevé dans une syncope.

Dans la thrombose lente, ces symptômes sont atténués :

on observe la même pâleur de la face, la même décoloration générale des téguments, jointe à une agitation souvent excessive; la jactitation est incessante. La dyspnée est très marquée. Les bruits du cœur sont confus, troublés, hésitants et comme redoublés; le premier bruit est voilé, un peu soufflant et prolongé. La fièvre est remplacée par un degré de collapsus plus ou moins profond. Le pouls est rapide, fréquent, mais faible et misérable. La décoloration générale des tissus est de plus en plus marquée; le refroidissement des extrémités excessif. La mort qui survient en général, après quelques jours, peut être rapide par syncope ou coma.

Mais peut-on dire que tous ces symptômes sont ceux de la thrombose cardiaque? Nous ne le pensons pas, car ce sont ceux d'une myocardite infectieuse aiguë. Ils permettent d'affirmer l'existence de la myocardite, mais non de la thrombose et de l'endocardite apexienne, car on les observe sans qu'il y ait thrombose, témoin l'observation suivante que nous avons recueillie dans le service de M. Marfan :

Obs. VI. — L'enfant I..., Léontine, âgée de 8 ans, entre, le 24 mars 1902, au pavillon de la diphtérie, dans le service de M. le Dr Marfan pour une angine des plus graves.

Cette enfant a toujours été maladive et sujette aux maux de gorge. Trois jours avant son entrée, elle commence à souffrir de la gorge, elle n'a aucun trouble respiratoire, ne tousse pas, la voix est conservée. Elle a de l'insomnie et de l'inappétence. L'enfant venait d'un pensionnat où on n'avait noté aucun cas de diphtérie. On lui a fait, comme seul traitement, des gargarismes.

A son entrée, nous constatons l'existence de fausses membranes très étendues, couvrant les deux amygdales, principalement la gauche. La luette, le voile du palais et la paroi postérieure du pharynx sont envahis. Adénopathie considérable donnant l'aspect classique du cou proconsulaire. La température est de 38°, les urines contiennent une petite quantité d'albumine.

Le soir : température 38°,4. On fait 40 centimètres cubes de sérum à son entrée.

Le 26 mars, la température baisse, le matin 37°,6, le soir 37°,8; l'état s'est peu modifié.

Le 27 mars, la température est, le matin, de 37°,4 et le soir de 37°. La malade a eu plusieurs vomissements pendant la nuit, et dans la journée des épistaxis assez abondantes. On refait 20 centimètres cubes de sérum de Roux, car l'état de la gorge ne s'est pas modifié et on

injecte du sérum artificiel. Les urines contiennent une grande quantité d'albumine.

Le 28 mars, la gorge s'est en partie détergée, mais il y a encore des vomissements, le pouls est très rapide et très dépressible, l'auscultation cardiaque ne révèle que de la tachycardie et de la faiblesse des bruits du cœur. Nouvelle épistaxis abondante. Injection de sérum artificiel.

Le 29 mars, grande quantité d'albumine; les vomissements se renouvellent et le pouls est toujours très faible, presque incomptable. Adynamie très prononcée, la mort survient, le 30, à 8 heures du matin.

Deux tubes de sérum, ensemencés le jour de son entrée, ont donné du bacille long et des cocci que l'on n'a pas spécifiés.

Deux jours après, en raison de l'état infectieux grave et du peu de tendance des fausses membranes à se détacher, on émet l'hypothèse d'une association diplococcique, et on fait des cultures de la gorge sur gélose. On obtient, en effet, une culture abondante de diplocoques et des cocci de diverses grosseurs dont nous n'avons pas déterminé la nature.

L'autopsie a été pratiquée le 31 mars, et nous a montré les particularités suivantes : rien d'anormal dans les plèvres et le péricarde.

Le poumon gauche, libre d'adhérences, présente de la congestion intense de la base; mais pas de lésions de bronchopneumonie.

Au poumon droit, pas d'adhérences, aspect congestif et atélectasique du lobe inférieur qui tombe au fond de l'eau. Pas de pus dans les bronchioles. Un peu d'emphysème marginal.

Le foie présente un peu de périhépatite à sa face postérieure, est congestionné et offre par places les taches blanches que l'on est habitué de rencontrer dans les foies infectieux.

Le rein gauche est de volume normal, avec un peu de pâleur de la substance corticale. Il se décortique facilement. Congestion et légère hémorragie au niveau des pyramides.

Le rein droit ne présente pas de lésions macroscopiques.

La rate, de volume normal, n'est ni molle, ni diffluente.

Le larynx, sans lésions, n'est pas ulcéré; d'ailleurs, la malade n'avait pas eu de croup.

Au cerveau, on trouve de la congestion sous-pie-mérienne assez marquée; pas de tuberculose. Rien d'anormal macroscopiquement au bulbe. Le cœur est un peu hypertrophié, dilaté et plein de sang. Il n'y a rien d'anormal aux orifices valvulaires. Le myocarde n'est pas mou, mais est pâle. On constate de petites suffusions hémorragiques sous-endocardiques, mais pas de thrombose adhérente à la pointe.

Nous avons pratiqué des coupes de ce myocarde au niveau des suffusions, et voici ce que nous avons constaté : hémorragies sous-endocardiques formées de sang coagulé. Myocardite interstitielle et parenchymateuse des plus intenses, reproduisant toutes les lésions classiques des myocardites infectieuses aiguës. En grande quantité, dans le myo-

carde, dans le tissu interstitiel et les vaisseaux, nous retrouvons nos diplococci colorés au Gram, à l'exclusion d'autres micro-organismes.

Pour terminer, il nous reste à envisager la pathogénie de ces faits. Elle avait déjà été entrevue nettement par M. Labadie-Lagrave lorsqu'il s'exprime ainsi : « La plupart des auteurs modernes s'accordent à rapporter vaguement la mort qui survient dans ces cas à une sorte d'intoxication générale du sang, à une infection diphtérique primitive pour les uns, secondaire pour les autres, mais dont l'imperfection de l'hématologie moderne ne leur permet pas de donner les vrais caractères. »

Le même auteur s'efforce de démontrer la nature de la diphtérie comme maladie générale infectieuse pouvant par septicémie déterminer des inflammations viscérales secondaires.

Nous pensons avoir démontré qu'il s'agit d'une maladie infectieuse générale évoluant à côté de la diphtérie et qui lui est surajoutée.

La cause de toutes ces lésions a été, dans nos cas, un diplocoque colorable par la méthode de Gram, et qui agit comme agent d'infection secondaire dans la diphtérie. La description de ce micro-organisme, le diplococcus hemophilus perlucidus a été faite complètement dans notre communication précédemment citée à la Société médicale des hôpitaux. Les raisons qui nous font admettre que ce diplocoque est l'agent des myocardites et des endocardites apexiennes sont les suivantes : tout d'abord, nous le retrouvons, à l'état de pureté, dans toutes nos coupes histologiques d'endocardite avec thrombose de la pointe. En second lieu, M. Legros qui, immédiatement après la mort, ponctionnait aseptiquement le cœur et en retirait une certaine quantité de sang a toujours obtenu sur gélose au sang des colonies absolument pures du diplocoque en question. Jamais, sur sérum, on n'a obtenu de bacilles diphtériques. Jamais non plus, il n'y eut de cultures de colibacilles.

Ce diplocoque cultivé sur bouillon, et inoculé à divers animaux s'est toujours montré pathogène. Il tue toujours le

cobaye en une huitaine de jours, le lapin en 40 jours, la souris en 2 jours, et il détermine chez ces animaux une septicémie mortelle avec lésions caractéristiques qui sont décrites par M. Legros dans la thèse inaugurale qu'il prépare sous la direction de l'un d'entre nous.

Ce diplocoque est associé dans les angines au bacille de la diphtérie. et c'est là son point de départ pour déterminer une septicémie grave et mortelle, qui peut être parfois décelée par le simple examen du sang après coloration par la méthode de Gram.

Il s'agit donc, dans ces faits, d'une maladie autre que la diphtérie, survenant à cause d'elle et en même temps qu'elle, d'une diplococcie, contagieuse, qui tue les enfants et met en échec la sérothérapie antidiphtérique et a pu faire douter de son efficacité cependant certaine et indéniable. A l'heure actuelle, la diphtérie n'est pas grave, et la mortalité qu'elle détermine est minime.

Mais les statistiques lui attribuent une léthalité assez grande, qu'il serait temps de rectifier, en ne mettant pas à son actif ce qui revient à une maladie surajoutée, à une septicémie diplococcique dont le traitement reste encore à trouver. Faute de mieux, nous préconisons une antisepsie énergique de la gorge avec des badigeonnages à la teinture d'iode, lorsque l'examen de la gorge décélera en abondance du diplocoque virulent. Nous avons tenté également des injections sous-cutanées de sérum iodé, lorsque la septicémie devient manifeste.

La formule suivante nous paraît mériter la préférence :

Iode métallique.	0gr,02
Iodure de potassium.	0gr,04
Sérum de Hayem	0gr,100

Injecter cette quantité en deux fois dans une journée.

Cette antisepsie générale, pourra, dès le début des accidents septicémiques, jointe à un traitement approprié, amener la guérison de quelques enfants. L'injection doit être faite avec beaucoup de soins et de prudence, car elle peut déterminer des escarres.

III

LE GLYCOGÈNE HÉPATIQUE DANS LES CIRRHOSES

PAR

A. BRAULT

Médecin de l'hôpital Lariboisière.

(PLANCHE IX ET X)

Que devient le glycogène hépatique dans les cirrhoses? Telle est la question à laquelle nous essaierons de donner un commencement de réponse et qui n'aurait certainement pas été posée il y a quelque temps.

On admettait, en effet, que le glycogène hépatique disparaît très rapidement après la mort, même chez des personnes ayant succombé aux maladies de courte durée. On savait en outre que, dans un grand nombre de processus infectieux et d'intoxications, le glycogène abandonne le foie. N'était-il pas naturel de supposer alors que la glycogénie hépatique devait être suspendue dans la plupart des maladies chroniques où l'alimentation est réduite au minimum et plus précisément dans les affections lentes du foie, c'est-à-dire dans les cirrhoses.

L'observation n'a pas confirmé ces hypothèses, ainsi que nous l'avons signalé dans une note publiée l'an dernier [1].

Reprenant les observations qui ont fait le sujet de cette note, en y joignant le résultat de quelques faits recueillis ultérieurement, nous voudrions dégager l'importance du

1. A. BRAULT, Les réserves glycogéniques du foie dans la cirrhose (*Presse médicale*, 29 mai 1901).

phénomène et en faire mieux saisir l'intérêt par la description des planches annexées à ce mémoire.

OBSERVATION I. — *Cirrhose latente. Pneumonie.*

Notre première observation concerne un malade entré à l'hôpital Tenon en mai 1898, âgé de 34 ans, tanneur, qui avait été pris deux jours auparavant d'un violent frisson avec point de côté, de vomissements, de catarrhe gastro-intestinal et de diarrhée.

Dès le début, l'état général est jugé alarmant. La langue est sèche, les lèvres fuligineuses, les conjonctives subictériques, le pouls à 130, la respiration à 45, l'adynamie profonde.

On trouve à l'auscultation du poumon droit un foyer pneumonique surtout perceptible au sommet. La rate est appréciable; les urines, de teinte foncée, contiennent une proportion notable d'albumine, la température atteint 40°. En même temps et d'une façon insensible le malade entre dans le coma; il meurt la nuit suivante sans avoir repris connaissance. L'autopsie est pratiquée *trente heures* environ après la mort.

On trouve un bloc de pneumonie récente occupant la base du lobe supérieur du poumon droit, une très petite quantité de liquide dans le péritoine, 200 grammes environ; un foie très granuleux jaunâtre d'aspect, pesant 2520 grammes. Le poids de la rate était de 300 grammes, celui de chacun des reins de 300 grammes également.

Les lésions histologiques sont celles d'une cirrhose avec gros foie, l'augmentation de volume provenant en majeure partie de l'hypertrophie du tissu conjonctif et non d'une hyperplasie lobulaire. La plupart des lobules sont irrégulièrement morcelés. Les bandes fibreuses sont très larges, beaucoup de cellules contiennent des gouttes de graisse et malgré cela renferment une assez forte proportion de glycogène. On trouve aussi dans un grand nombre de lobules des amas de cellules hépatiques, situés soit au voisinage de l'espace porte, soit plus rapprochés de la veine centrale, fortement teintés par l'iode.

Ainsi, malgré des conditions en apparence défavorables: pneumonie à caractère infectieux, hyperthermie manifeste, troubles gastro-intestinaux, suspension presque complète de l'alimentation, autopsie pratiquée 30 heures après la mort, le foie nettement cirrhotique, contenait un grand nombre de cellules intactes ou chargées de graisse, dont la fonction glycogénique persistait.

Le malade semblait d'ailleurs n'avoir nullement souffert de son affection du foie, car d'après les renseignements que l'on put recueillir, on apprit qu'il travaillait encore les jours précédents.

Il s'agit donc ici, vraisemblablement, d'une cirrhose en évolution, mais latente.

Obs. II. — *Cirrhose terminée par rupture de varices œsophagiennes.*

Un homme de 45 ans est amené à l'hôpital Lariboisière, en mai 1901, dans la résolution la plus complète.

Il est impossible d'obtenir aucune indication sur les circonstances qui ont précédé cet état. Il a été trouvé sans connaissance dans une chambre d'hôtel et transporté immédiatement. Du sang s'échappe en abondance de la bouche et de l'anus, la mort survient une demi-heure après l'entrée.

A l'autopsie, pratiquée 26 heures après la mort, on trouve l'estomac ainsi que le duodénum distendus par une quantité considérable de sang à demi coagulé. L'œsophage présente à sa partie inférieure de nombreuses varices immédiatement sous-jacentes à la muqueuse. Plusieurs sont exulcérées, c'est à leur niveau que l'hémorrhagie s'est produite.

Le foie pèse 1 540 grammes, il est surmonté de grosses granulations, son lobe droit est très déformé. Sur une section, la couleur est jaune roux. La rate pèse 780 grammes, le rein droit 185 grammes, le rein gauche 180 grammes. Il n'y a pas d'ascite.

Histologiquement, la cirrhose est représentée par de larges bandes fibreuses circonscrivant en apparence des lobules entiers ou des fragments de lobules, dont les cellules contiennent de la graisse, vers le centre surtout. Cependant, presque toutes sont régulièrement polyédriques et granuleuses. La presque-totalité de ces cellules se teinte vivement par la gomme iodée, la quantité de glycogène contenu dans les amas cellulaires est considérable.

La figure 1 de la planche IX dessinée à un très faible grossissement (3 diamètres) et à la loupe, donne une idée exacte de la conservation du glycogène hépatique dans ce fait. Les tractus fibreux de la cirrhose sont nettement dessinés par des traits jaunes tantôt déliés et fins, tantôt plus larges, circonscrivant des groupes de lobules dont la coloration brun rougeâtre résulte de l'action de la gomme iodée sur le glycogène contenu dans les cellules.

On peut voir d'après cet aspect que la répartition glycogénique est à peu près uniforme dans la masse des lobules conservés, apparence confirmée d'ailleurs par un examen fait avec de forts grossissements.

La réaction par l'iode se produit d'une façon presque aussi régulière que sur un foie normal dans un excellent état de conservation. Il nous est impossible de dire, vu l'ab-

sence de tout renseignement, si le malade avait éprouvé quelques troubles dyspeptiques antérieurs et si son régime alimentaire avait été insuffisant. Toujours est-il que la cirrhose s'est trouvée brusquement interrompue par une hématémèse foudroyante. Ici pas de maladie intercurrente, le foie a pu être examiné dans des circonstances particulièrement favorables.

On peut se trouver néanmoins dans des conditions d'examen bien plus défectueuses et constater encore dans le foie des signes évidents de glycogénie active. Les deux observations suivantes recueillies auprès de malades dont la cirrhose évolua lentement et fut compliquée de tuberculose avec fièvre, s'éloignent autant que possible des deux premières. A propos de celles-ci on pourrait soutenir que la persistance de la fonction glycogénique est naturellement expliquée par ce fait que le travail de destruction a été interrompu et qu'il s'agit de cirrhoses en évolution. Pour les III[e] et IV[e] observations ce raisonnement n'est plus valable.

Obs. III. — *Cirrhose et tuberculose intercurrente. Mort par cachexie.*

B. P..., âgée de 41 ans, ménagère, entre à l'hôpital Lariboisière le 5 juin 1901, et meurt le 12 du même mois en pleine cachexie.

Les antécédents personnels et héréditaires de la malade sont nuls. Jamais elle n'a été alitée, et ses trois enfants sont bien portants. Cependant les habitudes d'alcoolisme sont manifestes, son sommeil est fréquemment interrompu par des hallucinations terrifiantes.

Depuis deux ans elle éprouve des troubles gastriques et intestinaux assez marqués. L'appétit est presque nul, les viandes et les graisses sont difficilement acceptées. La constipation presque constante est quelquefois interrompue par des crises diarrhéiques et des vomissements matutinaux.

Les épistaxis ont fait leur apparition il y a un an et se sont fréquemment reproduites. Enfin, il y a six mois, le ventre a pris un certain volume en même temps que l'hypochondre droit devenait douloureux spontanément et sensible à la pression. La respiration est devenue pénible depuis deux mois et l'expectoration a beaucoup augmenté.

A l'inspection de l'abdomen, on trouve le foie volumineux, dépassant les fausses côtes. La rate est appréciable, le ventre est météorisé mais la circulation pariétale n'est pas évidente; l'ascite manque.

L'auscultation fait percevoir des signes de tuberculose discrète au

sommet gauche et en avant. Le cœur est normal, il n'y a ni albumine, ni sucre.

Il existe plusieurs eschares fessières, et la température est de 39°.

Dès le lendemain de son entrée, la malade tombe dans une sorte d'anéantissement et de demi-coma dont il est difficile de la faire sortir. Elle est incapable de prendre elle-même sa nourriture. Pendant les quelques jours qui précèdent la mort, elle ne mange ni viande ni légumes. L'alimentation est presque uniquement composée de lait dont elle prend un litre environ dans les 24 heures et d'un peu de thé. Le dernier jour elle absorbe à peine quelques cuillerées de potage.

L'autopsie est pratiquée 34 heures après la mort. Une injection de formol à 5 p. 100 a été faite dans la cavité péritonéale pour éviter la putréfaction.

Le foie pèse 1 910 grammes, la rate 390, chacun des reins : le droit 145, le gauche 133; le cœur 280. Il existe quelques granulations tuberculeuses dans le poumon gauche, sur le péritoine et sur l'intestin.

Sur une coupe, le foie paraît atteint d'une cirrhose commune avec coloration jaune fauve. En faisant agir sur l'organe fraîchement sectionné la solution iodo-iodurée, on communique instantanément aux lobules et aux fragments de lobules isolés dans le tissu conjonctif, une teinte brun foncé que l'on pourrait confondre au premier abord avec la réaction amyloïde.

S'il existait quelques doutes sur la signification de cette réaction essayée sur l'organe frais, l'examen microscopique des coupes permettrait de les dissiper rapidement.

La figure 2 de la planche IX a été dessinée au faible grossissement de *trois* diamètres, d'après une préparation obtenue sur le foie après fixation du fragment par l'alcool fort. Elle donne une idée exacte de la répartition du glycogène dans les cirrhoses où le tissu conjonctif est très développé. D'une manière générale, on voit que beaucoup de lobules nettement morcelés et fragmentés au sein d'un tissu conjonctif abondant, contiennent encore une notable quantité de glycogène. Cette figure est plus démonstrative encore que la figure 1, puisqu'elle indique que des parcelles minimes de lobules, complètement isolées dans le tissu fibreux hypertrophié se comportent exactement comme des lobules sains. On peut remarquer aussi que les parties conservées

de la glande sont séparées les unes des autres par de grands espaces que le tissu conjonctif est seul à remplir.

Pour mieux apprécier l'intérêt de cette disposition, il convient d'examiner la figure 2 de la planche X représentant au grossissement de 70 diamètres l'un des points de cette préparation.

On y remarquera des fragments de lobules, ainsi que des amas cellulaires plus ou moins nombreux paraissant disséqués par le tissu conjonctif, mais en réalité, conservant leur vitalité malgré cet isolement et largement pourvus de glycogène. Il est impossible de n'être pas frappé par cette constatation si contraire en apparence aux notions qui nous ont été transmises sur la pathogénie des cirrhoses. L'opinion commune est en effet que les cellules les plus rapprochées des bandes conjonctives doivent souffrir de ce contact et que, si elles ne sont pas destinées à une disparition prochaine, elles doivent tout au moins vivre dans des conditions d'infériorité évidente, si on les compare à celles qui occupent la masse des lobules eux-mêmes. Nous reviendrons bientôt sur ce point.

Obs. IV. — *Cirrhose hypertrophique graisseuse. Tuberculose pulmonaire. Tubercules du cerveau et du cervelet.*

G. M..., âgée de 30 ans, entre à l'hôpital Lariboisière le 16 avril 1901 pour des troubles gastro-intestinaux. Les antécédents personnels sont très chargés. A vingt ans elle contracte la syphilis et suit un traitement de plusieurs mois. Ses habitudes hygiéniques sont déplorables, cette femme boit trois ou quatre litres de vin en moyenne par jour et de l'absinthe en assez grande quantité. Depuis quelque temps, elle accuse en outre des crises gastralgiques, des crampes avec décharges douloureuses dans les jambes et des symptômes de pseudo-tabes.

On constate un réseau veineux abdominal assez développé, le foie est gros, la rate appréciable.

Les jours suivants, les crises gastriques, les vomissements et la diarrhée persistent. La température oscille constamment aux environs de 39° pour s'y maintenir, sauf pendant les trois derniers jours où elle atteint 40° et même 40°,5. L'auscultation révèle de nombreux râles dans la poitrine, disposés en foyers distincts, surtout à droite.

La dyspnée s'accentue, des sueurs profuses surviennent, la malade ne quitte plus son lit alors que les jours précédents elle avait peine à se tenir sur ses jambes et s'affaissait pour peu que l'on prolongeât

l'examen. La température reste élevée, la dyspnée s'accroît et la malade meurt en état d'asphyxie demi-comateuse avec des douleurs vagues dans la tête 15 jours après son entrée.

La nécropsie pratiquée 36 heures après la mort montre un foie de 2300 grammes, jaune, lisse et résistant. Le poids de la rate est de 200 grammes, celui des reins de 160 et 140 grammes. Les poumons contiennent de chaque côté des noyaux de broncho-pneumonie tuberculeuse. Il existe aussi quelques ulcérations intestinales de même nature.

On trouve dans le cerveau plusieurs tubercules de la grosseur d'une noisette en dehors des zones motrices, un autre à peu près de mêmes dimensions dans le lobe droit du cervelet.

Sur une section, le foie se montre sillonné par un fin réseau de tissu conjonctif. En traitant l'organe encore frais par une solution iodo-iodurée (solution de Gram forte), on obtient instantanément un très élégant réseau de couleur brun rougeâtre qui paraît encadrer la périphérie des lobules. Ce réseau, à cause de sa très grande régularité, se distingue des taches révélées par le même réactif sur les foies atteints de dégénérescence amyloïde.

L'examen des coupes obtenues après durcissement par l'alcool fort et l'action de la gomme iodée indique une très grande richesse de l'organe en glycogène.

Presque toutes les cellules du centre des lobules renferment de grosses gouttelettes de graisse sans glycogène; dans une zone intermédiaire, quelques cellules contiennent à la fois de la graisse et du glycogène. Enfin, dans la zone périphérique ou plus exactement dans les régions périportales, les cellules, d'aspect grenu, à protoplasma plus compact, forment, au voisinage des espaces portes, des amas chargés de glycogène en très forte proportion.

La figure 1 de la planche X dessinée au grossissement de 70 diamètres, montre la disposition du glycogène dans cette observation. On peut y constater que les cellules les plus glycogénées sont celles qui avoisinent les bandes fibreuses de la cirrhose. Les moindres travées de cellules hépatiques isolées dans le tissu conjonctif sont également glycogénées. Il est à remarquer que les cellules les plus chargées de graisse occupaient ici le centre des lobules.

Ainsi, dans cette dernière observation, malgré les vomissements, la diarrhée continuelle, la fièvre qui atteignit et dépassa 39° pendant 11 jours, 40° pendant 3 jours, malgré les déperditions constantes nullement compensées par l'alimentation exclusivement lactée et très insuffisante d'ailleurs, le glycogène persistait dans presque tous les lobules. Le fait est d'autant plus instructif que la cirrhose avait été compliquée de tuberculose pulmonaire et intestinale.

Obs. V. — *Cirrhose atrophique avec ictère pendant les derniers mois. Péritonite tuberculeuse.*

Voici enfin une observation de cirrhose compliquée d'ictère où la glycogénèse fut encore constatée.

P. A..., âgée de 38 ans, ménagère, entre à l'hôpital Lariboisière le 27 janvier 1902 et succombe le 12 février suivant.

Pas d'antécédents héréditaires. Aucune maladie antérieure. Le début des accidents pour lesquels elle entre à l'hôpital semblent remonter à deux ans en arrière. A cette époque, elle commença à ressentir différents troubles digestifs : vomissements, alternatives de constipation et de diarrhée. L'amaigrissement fut bientôt la conséquence de ces troubles, d'autant plus que la malade avait une anorexie presque absolue.

Il y a un an elle remarqua que son ventre augmentait de volume. Enfin, depuis trois mois, l'ictère est apparu sans s'accroître ni s'atténuer dans ces derniers temps.

Actuellement, l'anorexie est complète même pour le lait que la malade vomit souvent. Les selles plus ou moins liquides sont d'une couleur jaunâtre et par moments légèrement teintées par la bile. La malade se plaint aussi de douleurs vagues et généralisées à tout l'abdomen. L'ictère n'est pas très foncé, mais d'un jaune franc. Le facies est amaigri, les yeux excavés, les pommettes sillonnées de varicosités fines. Les membres sont grêles et les masses musculaires très atrophiées.

Le ventre est météorisé, il existe une circulation supplémentaire évidente, et un peu d'ascite perceptible dans les deux hypochondres. Le foie semble petit, la matité splénique est au contraire très appréciable.

Au sommet du poumon droit, on perçoit des craquements et de la submatité, signes évidents d'une tuberculose localisée en ce point.

La malade s'affaiblit rapidement, l'ascite augmente dans de notables proportions, le ventre est distendu. La circulation collatérale est également plus accusée, la température oscille constamment entre 38° et 39° avec des rémissions matinales de un degré. Des épistaxis se produisent assez fréquemment et quelques jours après la malade meurt en plein coma.

L'autopsie est pratiquée 36 heures après la mort. On trouve une infiltration tuberculeuse limitée du poumon droit. L'abdomen contient une dizaine de litres de sérosité citrine tenant en suspension des flocons fibrineux. Le péritoine est épaissi, chagriné, pointillé de tubercules de la grosseur d'un grain de riz, des lésions analogues s'observent sur le mésentère et le bord libre de l'intestin.

La rate pèse 350 grammes, le foie 1 250 grammes; sa consistance est dure, élastique, le tissu résiste sous le doigt. La surface extérieure de l'organe ne présente pas d'inégalités, mais, si l'on soulève la capsule de Glisson, on trouve les parties sous-jacentes hérissées d'une multitude de granulations.

Sur une section du foie, le tissu conjonctif paraît très abondant. Les préparations histologiques montrent que la cirrhose pénètre assez profondément dans les lobules qui sont fragmentés en un grand nombre de débris. Les cellules des lobules conservés sont très riches en gouttelettes graisseuses.

Malgré ces conditions défavorables, le microscope permet de reconnaître dans un grand nombre de lobules et de débris de lobules des cellules graisseuses isolées ou en amas, centrales et périphériques, très nettement glycogénées encore.

Les faits de ce genre ne doivent pas être exceptionnels. On en trouverait certainement d'aussi démonstratifs si nous en jugeons d'après l'examen de pièces conservées au laboratoire en vue d'autres recherches. Nous avons pu vérifier ainsi la présence du glycogène dans un cas d'hépatite diffuse subaiguë dont le foie très gros pesait 3 070 grammes, de même dans une cirrhose pigmentaire et une cirrhose syphilitique compliquée de gommes et de dégénérescence amyloïde.

Lœper a de son côté recueilli deux foies cirrhosés où le glycogène était par endroits dans un état de conservation évident.

Bien que peu nombreuses encore, ces observations présentent un intérêt que ne peuvent amoindrir les faits négatifs que l'on rencontre de temps à autre.

Le glycogène peut en effet disparaître assez rapidement après la mort par simple destruction fermentative ou cadavérique.

Pour observer le phénomène dans toute sa netteté, on doit donc écarter toutes les causes qui peuvent déterminer une destruction trop rapide du glycogène élaboré par les cellules.

REMARQUES GÉNÉRALES SUR LES OBSERVATIONS PRÉCÉDENTES

Que ressort-il des observations précédentes?

Elles confirment tout d'abord nos résultats antérieurs sur la possibilité de déceler le glycogène dans le foie longtemps après la mort, soit que l'organe ait été recueilli par une température basse, soit qu'on ait pris soin auparavant de faire une injection de liquide antiseptique dans le péritoine pour éviter la putréfaction.

Elles montrent que des infections graves et de courte durée comme la pneumonie, des troubles gastro-intestinaux chroniques (diarrhée, vomissements), des complications de tuberculose plus ou moins généralisée : pulmonaire, intestinale, péritonéale, etc., ne suffisent pas à épuiser le glycogène hépatique.

Elles établissent enfin, fait physiologique beaucoup plus important, que, dans les cirrhoses en évolution, interrompues par une maladie aiguë (pneumonie), une hémorrhagie accidentelle (hématémèse), ainsi d'ailleurs que dans celles qui se terminent par cachexie, compliquées ou non d'ictère, un très grand nombre de cellules hépatiques conservent la propriété d'élaborer le glycogène.

Cette persistance de la fonction glycogénique des cellules, s'observe dans les travées hépatiques ainsi que dans les petits amas de cellules isolées au milieu des bandes fibreuses. Ce phénomène si évident permet de comprendre le mécanisme de la destruction du foie dans les cirrhoses. Il est impossible de soutenir en effet que le processus de destruction s'effectue sans arrêt dans les régions du foie où existent des travées fibreuses ou même des infiltrats de cellules lymphatiques.

Les bandes et les anneaux de tissu conjonctif, considérés autrefois comme les agents destructeurs des trabécules et des cellules hépatiques par le mécanisme de la pression directe

ou par irritation de voisinage ont, au contraire, un rôle si effacé que l'on voit à leur contact et dans leur épaisseur des cellules conserver leurs attributs histo-chimiques normaux ainsi qu'une activité glycogénique évidente. Le tissu fibreux ne représente la plupart du temps que l'effet d'une inflammation souvent éteinte et contemporaine de la destruction des cellules hépatiques.

D'ailleurs, que les cellules du foie contiennent ou non de la graisse, qu'elles aient leurs dimensions habituelles ou soient quelque peu diminuées de volume, qu'on les trouve isolées dans les travées fibreuses ou toujours en connexion avec les lobules eux-mêmes, l'élaboration glycogénique peut s'y manifester avec autant d'évidence. Ce qui démontre incontestablement leur énergique vitalité dans les conditions les plus variables.

La glycogénèse hépatique est-elle plus accusée dans les cirrhoses que normalement? Est-elle simplement conservée? Représente-t-elle en résumé une glycogénèse physiologique ou une glycogénèse supplémentaire et vicariante? Il est assez difficile de résoudre cette question. Plusieurs motifs permettent cependant de penser qu'il y a peut-être exagération de la fonction glycogénique des cellules.

Rappelons en premier lieu qu'il est assez fréquent d'examiner chez des personnes ayant succombé à des maladies diverses, des foies normaux en apparence, dans lesquels le glycogène est disséminé d'une façon assez irrégulière dans la masse des lobules.

On le trouve fréquemment à l'état de placards occupant une partie des lobules, tantôt limité à certaines zones, comme le représente la figure 3 de la planche IX. Ici, le glycogène est nettement condensé dans les trabécules T, qui avoisinent l'espace porte. Cette disposition est exactement l'inverse de celle qui a été signalée par Nattan-Larrier chez le fœtus du cobaye où le glycogène se montre surtout abondant autour des veines sus-hépatiques.

En tout cas, dans les faits dont nous parlons, le glycogène n'est jamais uniformément réparti sur les lobules.

On peut donc être surpris de constater dans certaines cirrhoses le glycogène étendu à la presque-totalité des lobules subsistants comme nous l'avons indiqué à propos des observations I, II et III.

Il est plus curieux encore d'observer la présence du glycogène dans les trabécules et les cellules isolées en plein tissu conjonctif ainsi que dans les portions des lobules hépatiques contiguës aux travées fibreuses. En pareil cas, on peut se demander s'il n'y a pas hyperglycogénèse par excitation nutritive ainsi que cela se produit dans maintes circonstances.

Nous avons en effet établi qu'au voisinage des tumeurs les tissus et les organes n'élaborant pas habituellement de glycogène, pouvaient éventuellement en contenir, par suractivité momentanée de leur nutrition [1]. Que l'on suive par exemple l'évolution d'un sarcome ou d'un cancer occupant les parties profondes du derme, il déterminera presque constamment, en se rapprochant de la surface, une sécrétion glycogénique des glandes sébacées, des glandes sudoripares et d'une assez grande étendue de l'épiderme sus-jacent.

Dans un autre ordre d'idées, que l'on examine en plein tissu du cœur une plaque fibreuse résultant d'une inflammation localisée, on pourra constater que, sur les bords de cette plaque, les segments musculaires contiennent parfois du glycogène. Le même phénomène apparaîtra sur les fibres musculaires lisses d'une artère dans les cas d'artérite chronique empiétant sur la tunique moyenne. Il est donc assez plausible d'admettre que des cellules normalement glycogénées comme les cellules hépatiques puissent sous l'influence d'une perturbation nutritive sécréter le glycogène en plus grande abondance.

Cette hyperglycogénèse, résultat d'une excitation nutri-

1. A. Brault, Sur la présence et le mode de répartition du glycogène dans les tumeurs (*Acad. des sc.*, novembre 1894); — La glycogénèse dans les tumeurs (*Arch. des sc. méd.*, tome I, mai, juillet, septembre 1896); — La glycogénèse dans les tissus pathologiques. Essai sur le déterminisme de la glycogénie cellulaire (*Congrès de Moscou*, 1897); — La production du glycogène dans les tissus qui avoisinent les tumeurs (*Arch. gén. de méd.*, 1899); — Le pronostic des tumeurs basé sur la recherche du glycogène (*Monogr.*, Paris, 1899; — Article *Tumeurs in* Cornil et Ranvier, tome I, 1901, p. 228).

tive, serait, pour un certain nombre de cellules, temporaire, puisque, l'excitation changeant de nature ou devenant trop intense, la cellule semble destinée à subir des lésions dégénératives et à disparaître entièrement. Ces différents stades de désintégration cellulaire sont d'ailleurs précédés par la disparition de l'activité glycogénique de la cellule.

On voit de même, du côté de l'épiderme recouvrant une tumeur, une première période d'excitation correspondant à une élaboration glycogénique abondante, une deuxième où les cellules s'altèrent en même temps que le glycogène disparaît. Enfin, l'épiderme nécrosé cède, la peau s'ulcère et la tumeur devient apparente à l'extérieur.

Par cette comparaison on peut accepter comme vraisemblable, l'excitation glycogénique de certaines parties du foie dans la cirrhose. Cette hypothèse nous paraît, d'après ce que nous avons pu constater jusqu'à ce jour, aussi soutenable que l'hypertrophie supplémentaire et compensatrice, bien souvent difficile à démontrer histologiquement, tandis que par la constatation de la glycogénie nous avons un critérium presque infaillible de l'activité cellulaire.

Les choses étant ainsi, on comprend que, grâce à cette intégrité des cellules, la *période latente* des cirrhoses se prolonge, on explique également avec une assez grande simplicité les *périodes de répit* correspondant aux *formes curables* lorsque les conditions qui entretenaient le processus destructeur ont été écartées. Par conséquent, on envisage comme possible la survie avec un foie certainement cirrhotique et granuleux, mais fonctionnellement suffisant. Théoriquement, cette période d'équilibre ou de compensation pourrait durer un temps illimité.

Il est nécessaire pour cela que le travail destructif ne soit pas trop étendu. N'est-ce pas ce qui se produit dans quelques cirrhoses irrégulières et incomplètes symptomatiques de la syphilis et du paludisme ?Un arrêt semblable dans la marche de l'affection est également possible pour les cirrhoses d'origine alcoolique, à la condition que les habitudes hygiéniques, cause première des accidents, soient définitivement abandonnées.

En somme, dans l'évolution d'une cirrhose, le tissu conjonctif n'est rien par lui-même, il ne peut avoir aucune action sur les cellules hépatiques qui l'avoisinent et, puisque les cellules ont conservé leur fonction glycogénique, il suffit qu'elles persistent en nombre assez considérable pour qu'aucun trouble n'apparaisse. L'insuffisance hépatique ne pourrait se produire que si le foie venait à être atteint par de nouveaux agents de destruction.

Cette question pathogénique réservée, il n'en reste pas moins acquis que la glycogénèse constatée dans les cirrhoses en évolution, latentes ou confirmées, présente une importance physiologique de premier ordre. Elle donne en outre la mesure de la résistance opposée par les cellules du foie à des causes permanentes de destruction.

La conservation, sinon l'exagération de la fonction glycogénique des cellules hépatiques dans les cirrhoses présente un intérêt d'autant plus immédiat que l'on voit fréquemment cette fonction abolie dans un grand nombre d'infections et d'intoxications ainsi que dans les dernières phases des maladies cachectisantes.

RÈGLES A SUIVRE POUR OBSERVER LE PHÉNOMÈNE DANS LES MEILLEURES CONDITIONS

Il arrivera souvent à ceux qui voudront contrôler les observations qui précèdent d'obtenir des résultats négatifs. C'est que la glycogénèse hépatique ne peut être observée que dans certaines conditions qu'il est indispensable de connaître.

Il va de soi qu'une cirrhose interrompue par une maladie de courte durée ou par une hémorragie accidentelle est le type de celles que l'on doit étudier tout d'abord. Mais, il faut en plus que l'autopsie puisse être faite dans le délai minimum légal de 24 heures. D'autre part, il est nécessaire que la température extérieure ne soit pas élevée et même que les cadavres soient placés dans une salle où la température reste constamment basse. On comprend par suite combien il est difficile de pratiquer ces recherches en été et dans les

hôpitaux où l'installation des amphithéâtres est défectueuse. C'est pour ce motif que la saison favorable à ce genre de recherches est le plein hiver et que même, pour éviter toute cause d'altération du foie, il est prudent d'injecter dans la cavité abdominale aussitôt qu'on le pourra une solution de formol de 5 à 10 p. 100, de façon à supprimer tous les processus de fermentation et de putréfaction.

Si toutes ces précautions ont été prises et que les cellules hépatiques soient privées de glycogène, on ne devra pas en conclure nécessairement qu'elles étaient incapables de fonctionner, car l'absence de glycogène peut s'observer momentanément sur des foies à peine altérés, dans certaines circonstances où l'alimentation a été insuffisante et sans doute aussi pour d'autres motifs qui nous échappent.

Nous avons autrefois signalé ce détail curieux de l'absence de glycogène hépatique, chez des malades porteurs de sarcomes ou d'épithéliomas nettement glycogénés, et même ce fait presque paradoxal de foies aglycogénés contenant des tumeurs secondaires renfermant des réserves abondantes de glycogène.

Nous trouvons chez les animaux des observations de même ordre. Il y a quelques mois nous avons pu examiner un foie de lapin atteint de coccidiose dans lequel toutes les voies biliaires étaient distendues par des amas considérables de coccidies dont la plupart étaient glycogénées tandis que les lobules hépatiques déformés par la surdistension des canaux biliaires ne contenaient aucune trace de glycogène.

Dans ces diverses circonstances cependant, les cellules hépatiques ne pouvaient être considérées comme des cellules mortes, puisque leurs caractères histochimiques, et la parfaite colorabilité de leur noyau indiquaient qu'elles avaient peu souffert.

Le glycogène observé dans le foie se présente habituellement à l'état de gouttelettes, de gouttes ou de croissants plus ou moins renflés au centre, plus ou moins effilés et réguliers sur les bords. La substance affecte encore la disposition de petites *flaques*. C'est ainsi tout au moins que le glycogène se présente dans la plupart des cas sur les fragments

fixés par l'alcool fort à 95°-100°. L'apparence est identique, nous le savons, dans les cellules des tumeurs étudiées avec le même mode de fixation.

Le glycogène est toujours intra-cellulaire et, d'après ce que nous avons pu constater, n'occupe jamais le noyau de la cellule. Il est d'autant plus visible que la graisse est moins abondante, mais se retrouve assez souvent en moins grande quantité il est vrai, dans les cellules renfermant de grosses gouttes de graisse.

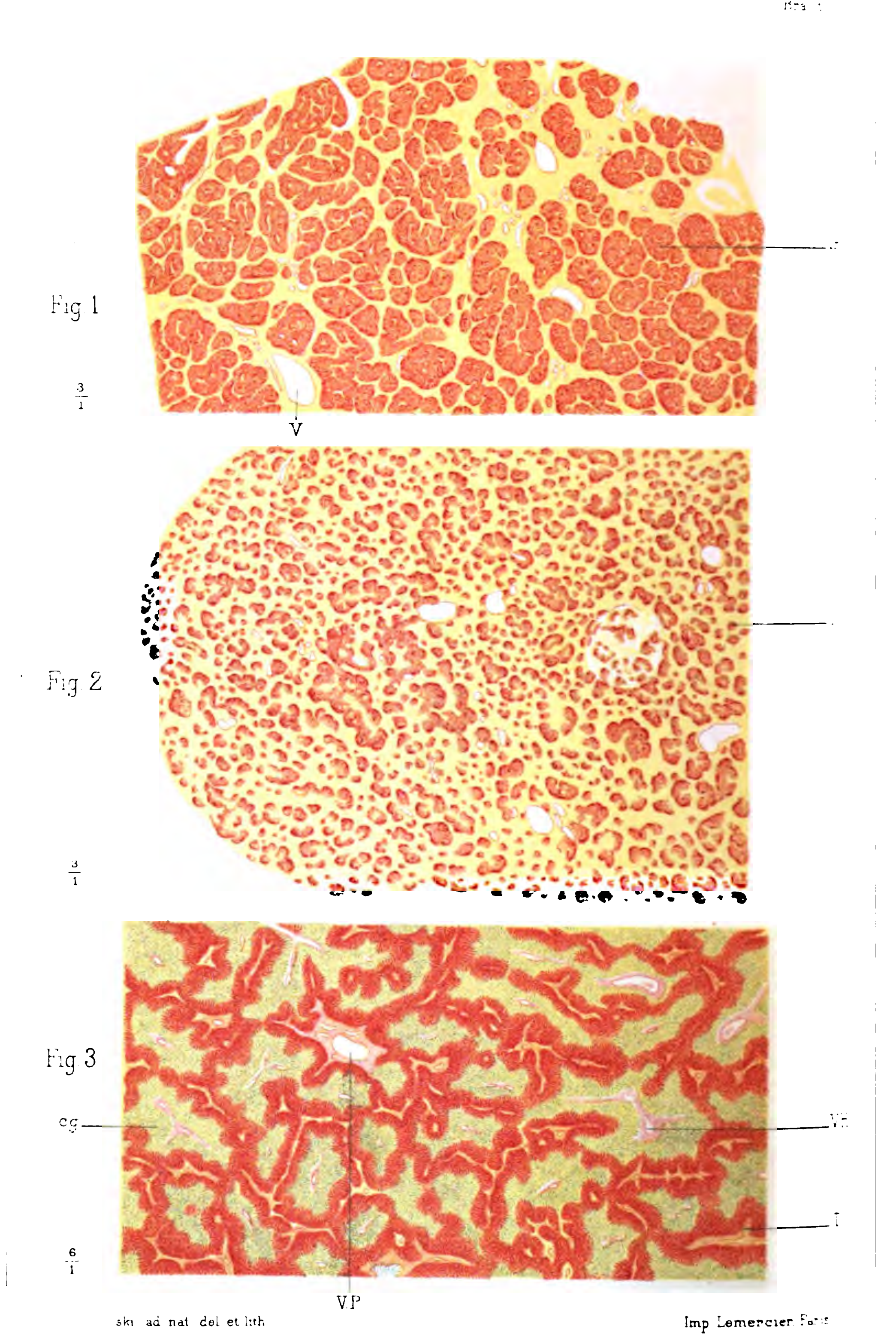
Il nous a été impossible de déterminer, ainsi que l'ont soutenu certains auteurs, si le glycogène est incorporé dans les cellules du foie à une substance spéciale qui lui servirait de soutien. Toujours est-il que, sous l'influence des altérations cadavériques, il subit avant de disparaître des modifications importantes à signaler.

Souvent, à un faible grossissement, le foie ne semble pas avoir subi la moindre altération. Les lobules ou les fragments de lobules présentent une teinte brun foncé très reconnaissable qui ne diffère pas en apparence de celle que communique aux mêmes parties la gomme iodée quand elles sont en bon état de conservation. Mais, avec de forts grossissements, on constate que le glycogène est réduit à l'état de gouttelettes d'une finesse extrême dont quelques-unes occupent encore les cellules, mais dont le plus grand nombre ont émigré.

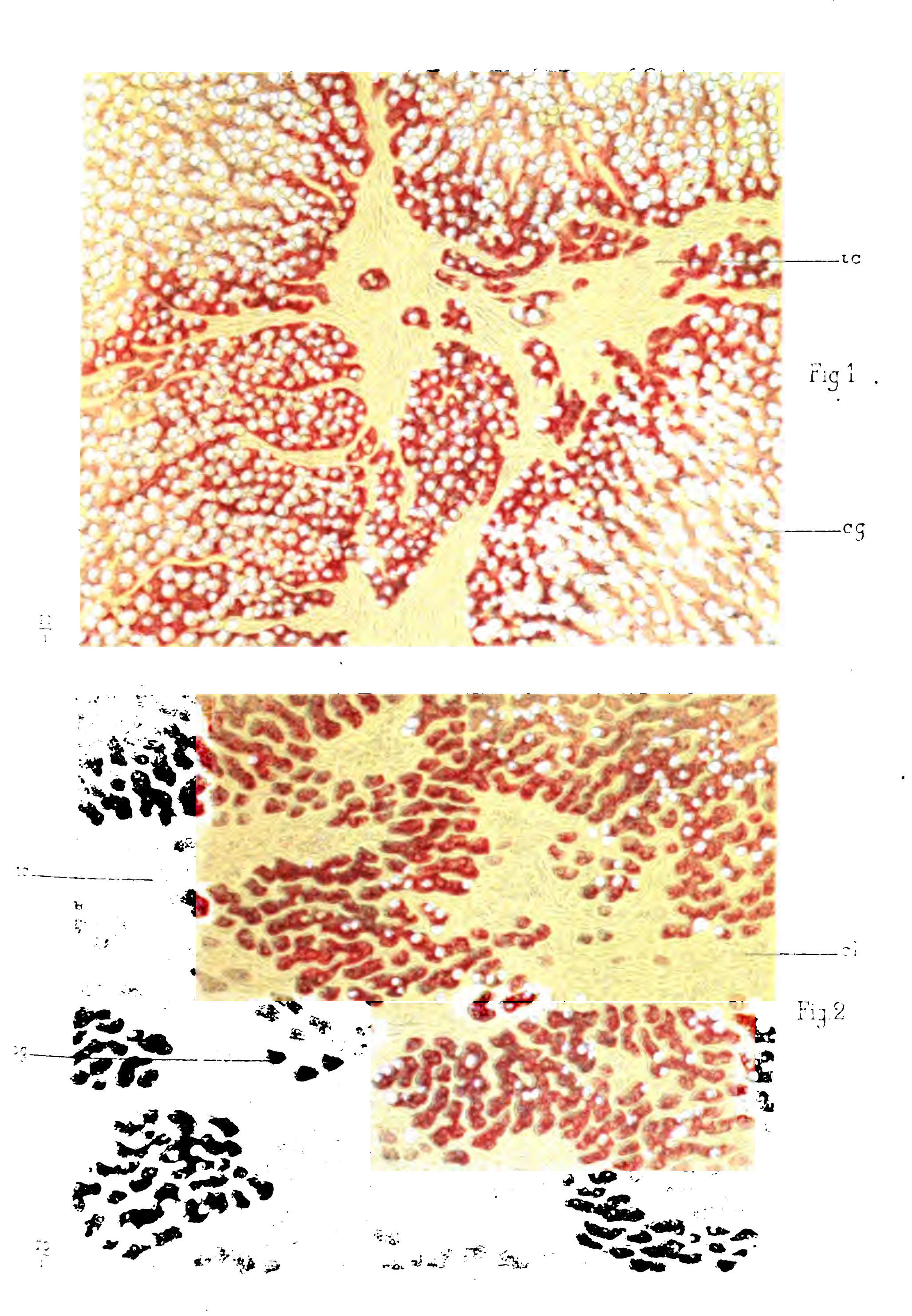
Ainsi pressées les unes contre les autres, elles envahissent les capillaires intertrabéculaires et l'on peut en retrouver dans les vaisseaux de l'espace porte et dans les canalicules biliaires.

Par endroits même, les lobules sont comme masqués par ces granulations, réduites à l'état de poussière extrêmement fine colorée en rouge acajou par l'iode.

Enfin, dans certains cas où le foie ne contient que peu de glycogène, on le trouve à l'état de blocs assez nettement sphériques, occupant dans la cellule, soit une cavité naturelle, soit l'emplacement de gouttelettes graisseuses. Sous cette forme le glycogène semble s'être substituée à la masse des noyaux.



ski ad nat del et lith
Imp. Lemercier Paris
Masson & Cie, Editeurs



A. Karmanski, ad nat del et lith
Imp. Lemercier Paris
Masson & Cie, Editeurs

Mais on le conçoit, toutes ces apparences correspondent à des altérations cadavériques.

Il est indispensable d'être averti de la possibilité de ces altérations si l'on veut éviter les interprétations erronées.

EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE IX

Fig. 1. — Dessinée à la loupe. Grossissement : 3 diamètres.

Vue d'ensemble d'une coupe du foie de l'observation II. Le tissu fibreux forme un réseau plus ou moins délié autour de lobules et de groupes de lobules *l*, *h*, fortement teintés par l'iode. Le grossissement est trop faible pour permettre de distinguer les détails. V. Veine porte.

Fig. 2. — Dessinée à la loupe. Même grossissement que la figure précédente 3 diamètres.

Cette préparation se rapporte à l'observation III. Le tissu fibreux est beaucoup plus abondant, les lobules morcelés. Le glycogène occupe la plus grande partie des lobules et des fragments de lobules *l*, *h*, isolés dans la trame conjonctive.

Fig. 3. — Dessinée à la loupe. Grossissement : 6 diamètres.

Cette préparation provient d'un malade mort assez rapidement de grippe infectieuse. Le glycogène se trouve concentré autour des espaces portes. La partie centrale des lobules en est dépourvue, les cellules de la région centrolobulaire ou péri-sus-hépatique *c*, *g*, contenaient une assez forte proportion de graisse. T. Travées hépatiques glycogénées. VP. Veine porte. V. H. Veine sus-hépatique.

PLANCHE X

Fig. 1. — Dessinée au grossissement de 70 diamètres.

Préparation provenant de l'observation IV. Cirrhose hypertrophique graisseuse. Le glycogène est surtout abondant à la périphérie des lobules et occupe des cellules dont le protoplasma est à peu près normal. En examinant la préparation de la périphérie au centre, on constate que le glycogène diminue assez rapidement, mais beaucoup de cellules chargées de grosses gouttelettes graisseuses en contiennent encore. Cette préparation, vue à un faible grossissement donnait une figure semblable à celle de la figure 3 de la planche IX. Le réseau glycogénique périportal avait pu être obtenu au moment de la section du foie, encore frais, en faisant agir une solution iodo-iodurée à 2 grammes d'iode pour 300 d'eau.

t, *c*, tissu conjonctif.

c, *g*, cellules graisseuses.

Fig. 2. — Dessinée au grossissement de 70 diamètres.

Préparation provenant du même foie que celui représenté figure 2, planche IX. Le glycogène persiste dans les portions de lobules avoisinant les travées fibreuses ainsi que dans les trabécules isolées en plein tissu conjonctif.

t, *c*, tissu conjonctif, *c*, *l*, cellules lymphatiques, *c*, *g*, cellules hépatiques complètement séparées du lobule et nettement glycogénées.

IV

A PROPOS D'UN CAS DE GRANDE COMMUNICATION INTERAURICULAIRE[1]

PAR

J. DHOTEL
Interne des hôpitaux de Lille.

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I

RELATION CLINIQUE ET DESCRIPTION ANATOMIQUE DU CAS OBSERVÉ.

Les communications interauriculaires ne sont pas choses rares comme trouvailles d'autopsie; mais, dès qu'on peut passer un stylet d'une oreillette dans l'autre, on étiquète généralement la lésion sous le titre de « *persistance du trou de Botal* ».

En 1852 Cruveilhier écrivait : « La communication interauriculaire est presque toujours congénitale; elle n'est autre chose que la persistance, à des degrés divers, d'une disposition normale chez le fœtus, à savoir : la présence du trou de Botal. » Et depuis lors, les auteurs français ne tenant pas suffisamment compte des découvertes embryologiques qui éclairaient d'un jour nouveau les malformations cardiaques, ont continué à tort à réunir sous une même

1. Observation recueillie dans le service de M. le Professeur Lemoine. Clinique médicale de l'hôpital Saint-Sauveur (de Lille).

rubrique toutes les communications interauriculaires. Pourtant dès 1875, en Allemagne, Rokitansky élucidant la question, tenta une interprétation embryologique de ces malformations et en donna une classification appuyée sur une conception nouvelle du développement du cœur qui, dans les grandes lignes, reste acquise aujourd'hui. Les travaux relativement récents de Born et His (1889) ont changé, dans le détail, les idées embryologiques de Rokitansky et, par suite, sa classification dont la base est encore acceptable, pourrait sans doute être modifiée en quelques points. C'est ce que nous fera voir l'étude du cas que nous avons observé dans le service de M. le professeur Lemoine qui a bien voulu nous autoriser à le publier. Nous allons en donner une description anatomique précise.

La malade n'ayant séjourné que quelques heures dans le service et étant arrivée dans un état comateux, n'avait pour ainsi dire pas d'histoire clinique. Devant cette insuffisance de renseignements, nous avons cru devoir faire une enquête, et nous avons pu entrer en relation avec le médecin traitant qui nous a affirmé n'avoir constaté aucune trace de lésion cardiaque ni de cyanose. D'après les renseignements fournis par ce collègue, la malade s'était toujours bien portée depuis 43 ans, avait subi une amputation du col de l'utérus quelques années auparavant et avait donc été soumise à la narcose sans incidents. Elle n'avait enfin présenté, dans les derniers temps, d'autres symptômes que ceux d'une bronchite, pour laquelle elle avait eu recours à des soins médicaux. La mort était survenue par asystolie avec congestion intense des poumons.

A l'autopsie pratiquée par M. le professeur Curtis, on constate :

Aux poumons : œdème et congestion très accentuée alternant avec des régions d'emphysème; par places, surtout aux bases, induration rouge et petits infarctus superficiels. A noter dans toute l'étendue des poumons une dilatation considérable de toutes les ramifications de l'artère pulmonaire.

Foie : 1170 grammes; petit, nettement cirrhotique, surface mamelonnée ; à la coupe cirrhose et dégénérescence graisseuse.

Rate : 43 grammes; hypertrophiée; coloration et consistance normales.

Rein droit, très gros; à la coupe, tout à fait noir au moment de l'extraction, mais cette teinte rougit au bout d'un certain temps par exposition à l'air. Pas d'étoiles de Verheyen; toute la surface corticale y compris les colonnes de Bertin sont le siège d'une congestion se traduisant par de petites taches donnant un aspect tigré.

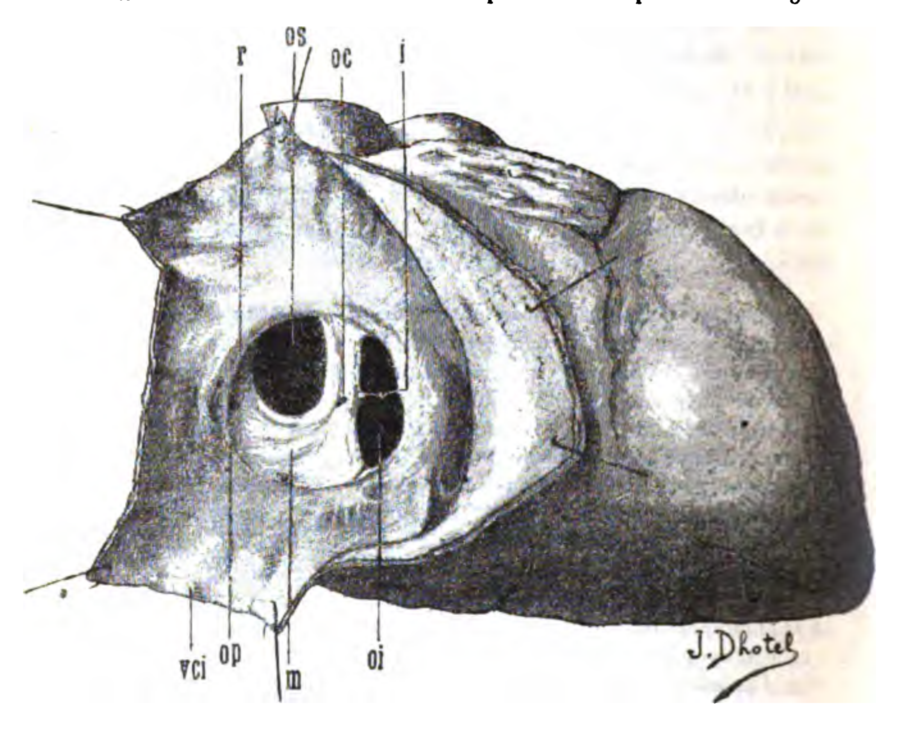
Rein gauche, plus petit, même aspect que le droit.

Cœur : poids 400 grammes vide. Valvules saines sans trace d'athérome. Il y a de l'hypertrophie et de la dilatation du cœur droit.

Tronc de l'artère pulmonaire (circonférence extérieure) : 121 millimètres.

Tronc de l'aorte (circonférence extérieure) : 84 millimètres.

Longueur d'une ligne partant du sillon interventriculaire antérieur et allant au sillon interventriculaire postérieur en passant le long du



sillon auriculo-ventriculaire : pour le ventricule gauche, 20 centimètres; pour le ventricule droit, 11cm,5.

Longueur depuis le sillon auriculo-ventriculaire jusqu'à la pointe : pour le ventricule gauche, 10cm,5; pour le ventricule droit, 11 centimètres.

Longueur d'une ligne tirée du bord du sillon interventric. jusqu'au bord droit du cœur et passant au milieu de la face antérieure du cœur : 8 centimètres.

Épaisseur de la paroi ventriculaire droite, 8 millimètres; épaisseur de la paroi ventriculaire gauche, 12 millimètres.

En ouvrant ce cœur, on trouve entre les oreillettes une large ouverture dont nous donnons ci-contre le dessin et que nous allons décrire en détail.

La paroi externe de l'oreillette droite étant incisée et réclinée, on aperçoit dans la cloison interauriculaire au-dessus[1] et un peu à gauche de l'embouchure de la *veine cave inférieure* (V C I), une dépression arrondie de la grandeur d'une pièce de 5 francs; limitée par un léger *relief* (R) qui lui forme comme un cadre, elle mesure 36 millimètres dans sa plus grande largeur et 34 millimètres dans sa plus grande hauteur. Cette dépression est fermée en partie par une *membrane* fine et translucide (M) qui laisse deux grands orifices : l'un *supérieur* (OS) ayant la forme d'un demi-ovale régulier mesurant 20 millimètres dans son plus grand axe, l'autre (OI) à bords moins réguliers, situé dans la partie gauche de la dépression, allongé de haut en bas et mesurant 26 millimètres; il est divisé en deux moitiés par un mince *filament* séreux (F) renflé à sa partie moyenne. La membrane est en outre perforée de trois petites ouvertures : une centrale (OC), où passerait une tête d'épingle et deux autres périphériques (OP), un peu plus larges, avoisinant le grand orifice supérieur (OS).

Du côté de l'oreillette gauche l'aspect n'est plus le même, parce que la dépression n'est plus visible; en effet la membrane M qui l'obture en partie est, dans sa moitié inférieure, sur le même plan que la paroi auriculaire avec laquelle elle se continue directement; sa faible épaisseur et sa transparence indiquent seules la ligne de démarcation à cet endroit. A sa partie supérieure la membrane n'est plus fixée au pourtour du cadre R, mais s'étend sur la paroi dont elle reste même indépendante sur un espace de quelques millimètres.

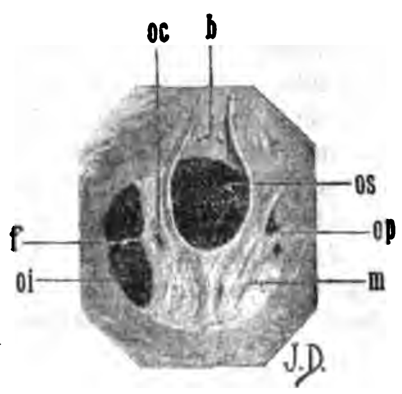


Fig. 2.

Les bords qui limitent la grande ouverture supérieure OS se terminent par *deux brides* B qui se prolongent elles aussi sur la paroi de l'oreillette et, de ce fait, cet orifice OS prend une forme de fer à cheval ouvert en haut. L'orifice inférieur OI cloisonné par le filament F présente de ce côté le même aspect que sur la face opposée; enfin au niveau des petits orifices périphériques (OP) la membrane empiète sur la paroi par deux ou trois petites brides analogues à celles dont nous parlions plus haut, mais de dimension beaucoup moindre.

1. Nous supposons le cœur placé normalement, c'est-à-dire dans sa position anatomique couché sur le diaphragme, la pointe à gauche.

II

CONSIDÉRATIONS EMBRYOLOGIQUES

Comment doit-on interpréter la pièce que nous venons de décrire? Dans quel genre d'anomalies peut-on la classer? En un mot, que représente cette malformation?

C'est évidemment le résultat d'un arrêt de développement de la cloison interauriculaire et, pour l'expliquer, nous devons faire appel à l'embryologie. Voyons donc par quelles phases passe le septum qui sépare les oreillettes, pour arriver à l'état adulte, c'est-à-dire à la forme de cloison parfaitement étanche. Avant Rokitansky on pensait que pour former le septum interauriculaire, deux cloisons partaient, l'une de la paroi antéro-supérieure, l'autre de la paroi postéro-inférieure de l'oreillette primitive et allaient à la rencontre l'une de l'autre, laissant jusqu'à la naissance, entre leurs bords creusés en croissant, un orifice : *le trou de Botal;* celui-ci se fermait ultérieurement par le développement d'une partie membraneuse : la valvule du trou ovale. C'était très clair et la classification des malformations devenait facile, puisque celles-ci se réduisaient à une seule : la persistance à des degrés divers du trou de Botal.

TRAVAUX DE ROKITANSKY. — En 1875, Rokitansky montra que le développement de la cloison n'était pas, à beaucoup près, aussi simple qu'on le pensait et distingua deux périodes correspondant l'une, à la formation d'un septum qu'il appelle *septum primaire* et l'autre, à l'organisation définitive de cette même cloison qui, dans sa nomenclature, prend le nom de *septum secondaire*. Il n'y a pas, pour Rokitansky, deux formations anatomiques distinctes, mais une seule qui, par des modifications successives, se transforme et *s'organise* en cloison définitive. Voici comment il s'explique : Sur les parois antéro-supérieure et postérieure de l'oreillette primitive se développent deux crêtes, le long desquelles

descend une membrane, comme un rideau guidé par deux tringles latérales ; ce septum rejoint peu à peu les lèvres auriculo-ventriculaires qu'il croise perpendiculairement et enfin s'y soude. Mais, auparavant, une foule de petites lacunes se sont formées dans l'intérieur de ce septum et l'ont transformé en un treillis (état grillagé) qui bombe du côté de l'oreillette gauche. En même temps un anneau charnu s'ébauche en haut et en avant. La première phase est terminée : on a le *septum primaire*.

L'une des lacunes creusées dans ce septum, s'agrandit alors, tandis que les autres se ferment peu à peu par la formation de fibres musculaires et de faisceaux conjonctifs dans la partie membraneuse formant le treillage ; la lacune devenue unique est le trou de Botal que l'anneau musculaire, en se développant, doit obturer petit à petit : on est alors en face du *septum secondaire*. Après la naissance, la partie membraneuse et l'anneau charnu se soudent ; l'occlusion du trou est devenue complète.

Ainsi, dans la première période de Rokitansky (développement du septum primaire), se trouvent compris les faits suivants :

1° Formation de deux crêtes ;

2° Abaissement d'une membrane ;

3° Soudure de cette membrane à l'orifice auriculo-ventriculaire ;

4° Perforations multiples (état grillagé) ;

5° Ébauche de l'anneau charnu.

La seconde période (*organisation* en septum secondaire) comprend :

1° Occlusion des orifices du treillage ;

2° Agrandissement de l'un d'eux (trou de Botal) ;

3° Achèvement de l'anneau charnu ;

4° Soudure de cet anneau à la membrane (occlusion complète).

De cette façon de comprendre le développement de la cloison interauriculaire, Rokitansky déduit la classification suivante des malformations de cette cloison. Il les divise en deux classes :

1° Dans la première, il range les communications résultant d'un *arrêt de développement du septum primaire :*

A. *Absence complète ;* il n'y a qu'une seule oreillette.

B. *Manque partiel;* dans tous ces cas le bord inférieur du septum ne s'est pas soudé en bas aux lèvres auriculo-ventriculaires, l'orifice est immédiatement au-dessus d'elles.

2° La seconde classe renferme les *malformations du septum secondaire;* la cloison membraneuse, dans tous les cas, se montre lacunaire au milieu d'un anneau charnu incomplètemeut développé :

A. *Rien ne subsiste du septum primaire membraneux;* le réseau de trabécules, au lieu de s'organiser, s'est résorbé : on a alors un orifice arrondi au milieu d'un anneau plus ou moins grand.

B. Il persiste des *vestiges du septum membraneux :* membrane mince en croissant à la partie inférieure de l'anneau, filaments parfois bifurqués à leur insertion, réseau flottant, membrane fenêtrée.

C. *L'anneau musculaire est mal développé*, la *cloison membraneuse* très grande, lâche, *bombe* du côté de l'oreillette gauche comme un sac.

D. *L'anneau musculaire incomplètement formé entoure une fosse ovale de grandeur anormale* dont la membrane est perforée de diverses façons (en haut et en avant surtout).

Travaux de Born. — Cette classification, qui avait le double mérite d'être logique et complète ne peut aujourd'hui être conservée dans son intégrité, car elle repose sur des idées embryologiques que les travaux plus récents de Born et His ont remaniées en plusieurs points. Si nous sommes encore d'accord avec Rokitansky sur le développement du septum primaire qu'il a bien décrit, nous ne pouvons plus partager, d'une manière aussi complète, ses vues sur le mode d'achèvement de la cloison définitive. En effet, d'après les recherches de Born, le cloisonnement des oreillettes se ferait de la manière suivante [1] :

1. Pour la clarté du sujet, nous suivrons la nomenclature de cet auteur qui donne toutes ses descriptions, le cœur étant supposé vertical.

L'oreillette primitive prend d'abord une forme très légèrement bilobée; une dépression, peu marquée à l'extérieur, indique la subdivision en deux sacs symétriques, tandis qu'à l'intérieur cette division est beaucoup plus accusée par un relief qui répond à toute l'étendue de la dépression extérieure; au niveau de ce relief, et particulièrement à sa partie supérieure et postérieure, apparaît une lame saillante c'est le *septum primum*. Ce septum, échancré en croissant, s'avance vers les coussins endocardiques limitant l'orifice auriculo-ventriculaire et forme avec ceux-ci un orifice par où communiquent encore les oreillettes : c'est l'*ostium primum*. Par l'abaissement progressif du septum primum (fait particulièrement bien décrit par Rokitansky), cet orifice se rétrécit peu à peu et finit par s'oblitérer complètement quand le septum et les coussins endocardiques se sont réunis et soudés. Mais pendant cette oblitération, et bien avant qu'elle ne soit complète, comme la circulation fœtale exige une communication entre les oreillettes, il se fait, par atrophie, dans la partie supérieure du septum primum « là où la paroi postérieure s'incurve pour devenir paroi supérieure » un autre orifice : c'est l'*ostium secundum*. « Chez l'embryon de 5 millimètres du lapin, dit Born, alors que les deux orifices coexistent, la cloison interauriculaire présente la forme curieuse *d'un ruban aplati pourvu de deux bords libres, l'un regardant en haut et en arrière, l'autre en bas et en avant ; le ruban est donc tendu de la partie postérieure et inférieure du pourtour de l'orifice de communication interauriculaire vers la partie supérieure et antérieure de ce même pourtour.* »

Au fur et à mesure que l'*ostium secundum* grandit et que l'*ostium primum* diminue, le ruban semble descendre en bas et en avant jusqu'aux bourrelets endocardiques avec lesquels il est soudé chez les embryons de 6 millimètres. L'*ostium secundum* deviendra le *foramen ovale ou trou de Botal;* le *septum primum* donnera la *paroi mince de la fosse ovale* et, par sa partie limitrophe de cet orifice, formera la *valvule dite semi-lunaire.*

C'est beaucoup plus tard que l'*ostium secundum* s'obli-

tère et qu'apparaît le *septum secundum* destiné à cet office.

Ce *septum*, *futur anneau de Vieusens*, naît de la paroi postéro-supérieure, un peu *à droite* de la ligne où s'attachait le *septum primum* avant sa résorption à ce niveau. Les extrémités de ces deux septa et leurs bords libres échancrés en croissant, ne sont donc pas dans le même plan et ne se font pas exactement vis-à-vis, mais passent l'un *à côté* de l'autre. Dans la suite, il se produit des redressements et des inégalités de développement sur lesquels nous ne pouvons insister; ces phénomènes ont pour résultat de changer la position des oreillettes et des septa. Les points d'attache du *septum secundum* qui, tantôt, se trouvaient en haut et en arrière, se trouvent maintenant en haut et en avant et son bord libre regarde en bas et en arrière, tandis que les points d'attache du *septum primum* passent de la paroi inférieure à la paroi postérieure et que son bord libre regarde en avant et en haut; ces bords libres se faisant face limitent entre eux l'*ostium secundum*. Les deux septa poussent alors l'un vers l'autre et glissent l'un sur l'autre, puisqu'ils ne sont pas tout à fait sur le même plan, comme les branches d'une paire de ciseaux; l'*ostium primum*, le trou de Botal finit ainsi par être voilé par le *septum secundum* et en dernier lieu complètement oblitéré par la soudure des deux cloisons superposées.

Pour préciser ce dernier point qui a son importance, et, au risque de nous répéter, nous ferons remarquer que le trou de Botal se ferme à la fois par l'anneau de Vieusens et par la partie membraneuse formant le fond ou paroi de la fosse ovale et que, par conséquent, le *septum primum* et le *septum secundum* contribuent l'un comme l'autre à son occlusion. Cette dualité dans le processus de l'oblitération fait comprendre que la persistance du trou de Botal peut être le résultat d'un manque de développement de l'une ou de l'autre cloison, ou seulement du défaut de soudure des deux septa normalement développés. Ajoutons que ce que nous avons appelé jusqu'ici : anneau de Vieusens, n'était en réalité qu'un demi-anneau puisqu'il était formé du bord concave du *septum secundum*; ultérieurement, et ce fait a

une certaine importance pour l'interprétation de notre cas, il sera achevé par deux formations indépendantes du *septum secundum*: en arrière par la racine du septum primum épaissie, en bas par la valvule veineuse gauche atrophiée dans tout le reste de son trajet.

C'est donc par le concours du développement de deux cloisons successives, anatomiquement distinctes, que s'opère et s'achève le cloisonnement des oreillettes; ces deux septa donnent naissance dans le cœur adulte à des régions nettement définies : d'une part l'anneau de Vieusens, d'autre part le repli semi-lunaire et la paroi de la fosse ovale.

Si nous voulons adapter ces données embryologiques à l'interprétation des malformations de la cloison interauriculaire, nous voyons que, comme nous le disions au début, on a eu tort de classer sous la rubrique générale de « persistance du trou de Botal » une foule de communications interauriculaires qui ont des origines très diverses et nous nous trouvons obligés d'en tenter une classification qui différera quelque peu de celle donnée par Rokitansky.

Nous admettrons trois grandes classes :

A. *Malformations dues à un arrêt de développement ou à une atrophie du septum primum.*

B. *Malformations dues à un arrêt de développement du septum secundum.*

C. *Malformation due au défaut de soudure des septa bien développés cependant.*

Rokitansky ayant admis que le *septum primum* se bornait à s'organiser pour former le *septum secundum*, sans qu'il y ait production d'une cloison nouvelle, a été amené à classer sous le titre de malformations du *septum secundum*, une série de faits, qui, d'après les conceptions embryologiques actuelles, rentrent bien plutôt dans les insuffisances de développement du *septum primum*. La paroi de la fosse ovale appartenant au *septum primum*, toutes les malformations qui s'y rapportent : absence totale, vestiges plus ou moins complets, filaments, réseau, membrane fenêtrée, toutes anomalies que Rokitansky avait rangées dans sa seconde classe, seront reportées dans la première.

Dans cette classe, se trouvera donc l'un des modes de véritable persistance du trou de Botal, celui dû à un arrêt de développement de la paroi de la fosse ovale.

A côté nous placerons le défaut de soudure du *septum primum* à la cloison interventriculaire, ce qui produit la persistance de l'*ostium primum*.

Dans la seconde classe nous laisserons, mais en les réunissant sous le même titre, les deux dernières anomalies de la classification proposée par Rokitansky, qui ne nous paraissent pas très différentes et qui ont pour caractère commun : l'arrêt de développement de l'anneau de Vieusens[1]; nous y ajouterons le second mode de persistance du trou de Botal : celui qui est dû à une insuffisance de cet anneau.

Enfin nous formerons une troisième classe avec la malformation résultant d'un manque de soudure entre les deux cloisons au niveau du trou de Botal (troisième mode de persistance), celles-ci étant d'ailleurs très suffisamment développées. Dans ce cas, l'orifice est réduit à une fissure oblique, à un étroit et court canal dirigé de droite à gauche, d'arrière en avant et de bas en haut; et c'est ce qu'on rencontre dans l'immense majorité des cas de communication interauriculaire. « Cette malformation est même si fréquente, dit Cruveilhier, qu'on peut la considérer comme une variété anatomique plutôt que comme un état morbide. »

Le tableau suivant résume la classification que nous proposons :

A. *Malformations du septum primum.*

1° *Absence complète.*	Oreillette unique ou simple bourrelet à la place du septum (cor triloculare).
2° *Manque partiel.*	a) *Arrêt de développement de la paroi de la fosse ovale* (1er mode de persistance du trou de Botal), ou son atrophie secondaire (réseau, filaments, etc.). b) *Défaut de soudure avec la cloison interventriculaire* (persistance de l'ostium primum).

1. Il s'ajoute, dans ces genres de malformation, des lésions du *septum primum* (perforation de la paroi de la fosse ovale), mais elles sont d'importance secondaire.

B. *Malformations du septum secundum.*

1° *Absence complète.*	L'anneau de Vieusens est absent ou à peine ébauché; la paroi de la fosse ovale agrandie est plus ou moins complète, plus ou moins lâche, et bombée du côté de l'oreillette gauche.
2° *Manque partiel.*	L'anneau musculaire incomplètement développé n'a pu recouvrir le trou de Botal (2e mode de persistance).

C. *Malformation par défaut de soudure des deux septa bien développés;* simple fissure en canal oblique (3e mode de persistance du trou de Botal; forme la plus banale).

III

INTERPRÉTATION DU CAS DÉCRIT

Revenons maintenant au cas que nous décrivions au début de ce travail et, avec ce que nous avons exposé du développement de la cloison, avec le tableau des malformations ci-dessus, essayons de répondre aux questions que nous nous étions posées. Nous ne croyons pas devoir classer notre pièce simplement parmi les anomalies du septum secundum : arrêt presque complet du développement de l'anneau de Vieusens avec une membrane de grandeur anormale plus ou moins perforée.

En effet les orifices que présente notre membrane, ne sont pas quelconques et si nous nous reportons à la description que Born a fait de la cloison interauriculaire chez l'embryon de 5 millimètres du lapin, nous la trouvons identique à la nôtre[1]. Nous avons le *ruban* tendu de la *partie postérieure et inférieure* du pourtour de l'orifice de communication *vers la partie supérieure* et antérieure de ce même pourtour et séparant deux orifices. *La partie de la membrane M qui traverse la dépression est donc le septum primum* au stade rubané décrit par Born, *l'orifice supérieur OS est l'ostium*

1. Et en tenant compte que nous avons décrit notre cœur presque horizontal alors que Born le suppose vertical.

secundum et l'orifice antéro-inférieur OI représente l'ostium primum.

Notre pièce a donc ceci de curieux et de très rare (car nous n'avons pu retrouver de cas tout à fait analogue dans les nombreuses observations que nous avons pu dépouiller) qu'il reproduit exactement l'état de la cloison interauriculaire chez le fœtus de 5 millimètres de Born. Nous devons donc considérer notre cas comme réunissant des malformations simultanées du septum primum et du septum secundum : il appartiendrait donc à la fois à la classe A et B de la classification que nous proposons. C'est un cas-type de ces formes combinées qui sont de règle ordinaire dans l'observation des faits de la nature et qui, par leur complexité, rentrent difficilement dans une classification déterminée.

Si l'orifice antéro-inférieur (OI) n'affleure pas directement la cloison interventriculaire et semble, au premier abord, ne pouvoir être assimilé à cause de cela à l'ostium primum, il ne faut pas oublier que la valvule veineuse gauche complète l'anneau de Vieusens à ce niveau et qu'elle a dû évidemment se développer dans notre cas pour former la petite crête qui sépare le trou OI de la cloison interventriculaire.

Il y a en outre dans la pièce que nous avons décrite, quelques petites dispositions qui donnent à réfléchir : 1° le filament F cloisonnant l'orifice antéro-inférieur (OI) ; 2° les trois petits pertuis OC et OP trouant la membrane. Quelle est la signification de ces formations ?

Il faut admettre, nous semble-t-il, que, dans ce cœur, le septum primum se sera développé complètement jusqu'aux lèvres auriculo-ventriculaires, entraînant ainsi une occlusion complète de l'ostium primum ; mais que des phénomènes de résorption ont ajouré consécutivement la membrane, précisément dans la région où existait cet ostium primum. L'orifice OI ne serait donc pas un véritable ostium primum, mais un ostium primum secondaire, si nous pouvons ainsi dire, occupant bien la position du premier, mais n'ayant plus la même signification. Du cloisonnement primitif il ne persisterait que le filament F. On pourrait encore supposer que

l'ostium primum inégalement développé serait venu se souder par sa partie médiane seule au cadre de l'orifice. Toutefois, l'existence des autres petits pertuis qui ne peuvent être dus qu'à une raréfaction consécutive des tissus, la constatation d'une paroi criblée de trous, faite par certains auteurs dans d'autres cas, témoigne si nettement d'un processus atrophique que nous croyons plus simple d'adopter notre première interprétation. Ces phénomènes de résorption et d'atrophie partielle du septum primum sont d'ailleurs incontestables chez beaucoup d'animaux, et c'est ce que Rokitansky avait décrit sous le nom d'état grillagé; nous sommes donc très autorisés à invoquer ce processus pour expliquer les dispositions anatomiques observées dans notre cas.

En résumé, notre pièce présente les malformations suivantes :

1° Arrêt de développement du septum primum, d'où un ostium secundum de largeur exagérée;

2° Atrophie de ce même septum dans sa partie antéro-inférieure donnant naissance à un orifice cloisonné reproduisant l'ostium primum et à de petits pertuis dans le reste de la membrane;

3° Arrêt presque complet de développement du septum secundum, ce qui contribue à maintenir la béance de l'ostium secundum ou trou de Botal.

CONCLUSION

L'analyse de ce cas appuyée sur l'embryologie nous semble avoir démontré pleinement que, comme nous le disions au début, les communications interauriculaires ne doivent pas être classées sous le titre unique de persistance du trou de Botal, qu'elles peuvent être complexes et de nature embryologique bien différente. Il serait donc préférable d'employer le terme plus large de « communication interauriculaire », quand il s'agit d'une perforation quelconque de la paroi qui sépare les oreillettes, et de ne plus parler d'une façon générale de *persistance du trou de Botal*, réservant cette appellation à la forme très spéciale que nous

avons anatomiquement définie. Nous croyons aussi, avoir suffisamment démontré, que l'histoire du développement du cœur explique d'une manière parfaite les dispositions étranges, de prime abord, de notre pièce qui resterait incompréhensible sans le secours de l'embryologie.

En terminant, nous tenons à remercier M. le professeur Curtis des conseils précieux qu'il a bien voulu nous donner au cours de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

Rokitansky. — *Die Defecte der Scheidewände des Herzens*. Wien (1875).
Thérémin. — Études sur les affections congénitales du cœur. (Paris 1895.
Morel Leon. — Essai sur la persistance du trou de Botal (*Thèse* de Paris 1881).
Alvarenga da Costa. — Perforations cardiaques. (*Gazette médicale de Paris*, page 435 (1870).
Cruveilhier. — *Anatomie pathologique* (1852), tome II, page 467.
Born. — *Arch. für mikroscopische Anatomie* (1889), page 284.
Pour la bibliographie détaillée de cette question, consulter la pathologie de Nothnagel. 15. Band 2.

V

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ICTÈRE GRAVE PRIMITIF

(PATHOGÉNIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET BACTÉRIOLOGIE)

PAR

M. E. SACQUÉPÉE

Médecin aide-major de 1re classe. Chef du laboratoire militaire de bactériologie de Rennes.

Le syndrome ictère grave, l'un des plus fouillés de la pathologie humaine, est actuellement bien connu dans son histoire clinique. Mais il reste beaucoup à faire pour élucider sa pathogénie, sa nature vraie, ses lésions anatomiques; à ce point de vue, chaque fait nouveau apporte avec lui son enseignement : l'observation rapportée dans ce travail fournit matière à maintes réflexions.

L. M..., jeune soldat, artilleur, stationné depuis 15 jours au camp de Coëtquidan, est évacué le 10 juillet 1901 sur l'hôpital militaire de Rennes. L'état sanitaire du camp était à cette époque irréprochable : pas de fièvre typhoïde, pas de dysenterie, aucune maladie infectieuse.

Dans les antécédents, on relève une fièvre typhoïde l'année précédente, d'ailleurs guérie sans complication ; avant comme après cette fièvre typhoïde, l'état de santé fut toujours excellent. Les parents sont vivants et bien portants.

L. M..., sujet bien constitué, robuste, se plaint depuis le 8 juillet de courbature généralisée, insomnie, céphalée, légère obnubilation intellectuelle, tendance à la constipation; le lendemain, rachialgie et raideur de la nuque.

Le 10 juillet. Outre les symptômes précédents, on note un état saburral de la langue, l'anorexie, une fièvre modérée, le pouls est rapide, 100 pulsations par minute, la fièvre élevée, 39°.

Pas de vomissements, pas d'hyperesthésie, pas de signe de Kernig.

Le 11 juillet. Vomissements abondants, répétés, d'abord alimentaires, puis bilieux. Les urines, normales la veille et non albumineuses, sont aujourd'hui de coloration noirâtre, comme de la suie délayée dans l'eau ; elles sont fortement albumineuses. Pas de sucre. A l'examen microscopique, on trouve quelques cylindres hyalins, de rares cylindres épithéliaux, de nombreux cylindres hématiques; globules rouges libres et globules blancs.

A l'avant-bras gauche, érythème diffus.

Le 12 juillet. Même état. Les urines sont foncées, couleur bouillon, non sanguinolentes.

Injection sous-cutanée de sérum artificiel 500 centimètres cubes.

Le 13 juillet. Ictère léger. Les urines toujours chargées, rares (400 grammes en 24 heures), sont fortement ictériques. Selles décolorées.

Le pouls est tranquille, 60 pulsations.

L'obnubilation intellectuelle est très prononcée.

Le 14 juillet. L'ictère est très foncé, généralisé. Urines comme la veille. Constipation et vomissements opiniâtres.

L. M... éprouve le sentiment d'une mort prochaine.

500 centimètres cubes de sérum artificiel.

Le 15 juillet. Tous les symptômes persistent en s'aggravant. Anurie. La prostration est complète. Les pupilles sont dilatées. 500 centimètres cubes de sérum.

Le 16 juillet. Même état. La prostration persiste, la céphalée est moindre. Urines 250 centimètres cubes, non sanglantes.

Le 17 juillet. Urines sanglantes, noirâtres; l'examen microscopique donne les mêmes résultats que pour les urines du 11. Les vomissements, jusqu'ici bilieux, prennent une coloration noirâtre; ils renferment du sang un peu altéré.

La prostration persiste.

A ce moment, l'aspect clinique est celui du vomito negro : rachialgie très vive, vomissements noirs incessants, ictère foncé couleur safran ; hématuries; épistaxis; quelques pétéchies disséminées.

Sérum artificiel 500 centimètres cubes.

18. Anurie, coma profond et dyspnée.

Mort le 19 juillet.

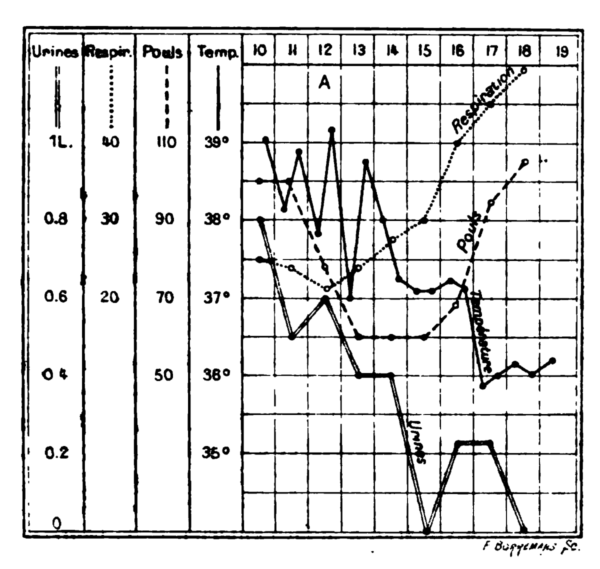
La *courbe* ci-jointe indique l'état de la température, du pouls, de la respiration et de la sécrétion urinaire.

La température, d'abord élevée avec fortes rémissions matinales, s'abaisse le 14 (7e jour de la maladie) et oscille en hypothermie, autour de 36°, à partir du 10e jour, jusqu'à la mort.

Le pouls, accéléré au début, se ralentit lors de l'apparition de l'ictère, et présente dans les derniers jours une très forte accélération

La respiration, à peine troublée dès l'abord, devient très rapide dès le 9e jour; la dyspnée ne fait ensuite que s'accroître.

La quantité des urines émises en 24 heures est constamment abaissée. Très accusée d'emblée, l'oligurie persiste toujours en s'aggravant jusqu'à l'issue fatale. L'albumine et les pigments biliaires, présents dès le début, se retrouvent jusqu'à l'avant-dernier jour. Il n'y a jamais eu de sucre.



EXAMEN DU SANG pratiqué le 15 juillet.

La coagulation est normale. Le sérum est coloré en vert foncé.

L'examen des globules blancs donne :

Chiffre absolu par millimètre cube . . .		40.000
Pourcentage :	Polynucléaires.	93 p. 100
—	Lymphocytes	5
Mononucléaires moyens.		2

Absence complète de grands mononucléaires et d'éosinophiles.

AUTOPSIE 24 heures *post morten*.

Le cadavre n'est pas amaigri, malgré le manque d'alimentation pendant huit jours. Ictère généralisé.

Le *foie* est gros (2kil, 100). Sa consistance est mollasse, il s'étale sur la table. A la surface, coloration brun ocre généralisée, sur laquelle tranchent quelques placards décolorés. A la coupe, le tissu paraît sec; peu de liquide suinte par la surface de section. Le tissu, de coloration jaune ocre, s'écrase sous le doigt; les gros vaisseaux laissent échapper à peine quelques gouttes de sang. L'aspect se retrouve identique sur toutes les coupes de l'organe. Par aspiration à l'aide d'une pipette, on retire difficilement un peu d'exsudat liquide brunâtre, non sanguinolent. Il n'existe pas de points rouges.

La vésicule biliaire est flasque, vide.

Les *reins*, égaux, augmentés de volume, pesant ensemble 580 grammes, distendent fortement leur capsule. Leur mollesse est inouïe, le doigt les déprime comme un paquet d'intestin vide. A la coupe, l'hypertrophie porte uniquement sur la substance médullaire, de coloration jaune ocre, très comparable à celle du foie. Teinte congestive généralisée. Les pyramides sont petites, comme étouffées par la substance labyrinthique.

Le *pancréas*, dur, est un peu gros (95 grammes), et fortement teinté en vert par la bile.

Rate normale.

La muqueuse de l'*estomac* est recouverte d'une bouillie noirâtre, marc de café. Après lavage, la muqueuse apparaît fortement injectée, elle présente de nombreuses ulcérations superficielles, en tête d'épingle, et dans l'intervalle une multitude de points hémorrhagiques.

Mêmes ulcérations et mêmes points hémorrhagiques dans la deuxième portion du duodénum.

Le reste de l'intestin est intact. Les ganglions ne sont pas hypertrophiés.

Les poumons, indemnes de toute autre lésion, sont parsemés de foyers hémorrhagiques de la grosseur d'un petit pois. Les deux bases, dépourvues de toute crépitation, de consistance ferme, sont transformées en une masse homogène brun noirâtre, sorte de caillot récent.

Sous le péricarde viscéral, à la face antérieure du ventricule droit, placard ecchymotique, carré, mesurant 0 cent. 5 de côté.

Le cœur est intact.

Les centres nerveux, fortement congestionnés, sont normaux par ailleurs. Pas d'hémorrhagie, pas de méningite.

EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE

Le sang prélevé pendant la vie le 12 juillet (4e jour de la maladie), ne donne aucune culture.

Le sang, recueilli 2 heures après la mort, dans une veine du bras; la pulpe hépatique prélevée dans les mêmes conditions, donnent tous deux, après ensemencement, deux espèces microbiennes :

1° Le staphylocoque doré.

2° Un bacille court, prenant le Gram.

Le staphylocoque présente ses caractères classiques.

Le bacille n'a pu être identifié. Ce dernier microbe, en effet, consent à se développer en première culture, sur bouil-

lon, conjointement avec le staphylocoque; mais toutes les tentatives d'isolement sont restées infructueuses, ce bacille ayant refusé tout développement ultérieur sur les milieux de culture les plus divers, tant sur les milieux ordinaires que sur les milieux à base de sang (d'homme ou d'animal), de sérum, ou additionnés de culture stérilisée de staphylocoque. Après inoculation au cobaye, on retrouvait le même bacille dans le sang de l'animal, mais toujours se refusant à donner de nouvelles générations.

Par inoculation sous la peau du cobaye, le staphylocoque seul provoque la mort en huit à dix jours, après formation d'un petit abcès local. La première culture (mélange du bacille et de staphylocoque) tue l'animal en deux ou trois jours; les cultures mixtes, provenant du sang des cobayes précédemment inoculés, provoquent régulièrement les mêmes effets.

ÉTUDE HISTOLOGIQUE DES ORGANES

1° *Organes prélevés à l'autopsie du malade.*

Foie. — Les lésions sont diffuses et réparties de manière uniforme sur toutes les coupes, pratiquées en divers points de l'organe.

Les altérations parenchymateuses prédominent de beaucoup. L'ordination normale a complètement disparu; les cellules sont jetées pêle-mêle, côte à côte, sans aucune espèce de tendance à former des travées. Leur dissociation est extrême; rarement deux ou trois restent accolées, formant de petits îlots dans lesquels chaque élément se différencie à peine des voisins.

Rien ne rappelle la radiation normale autour des veines sus-hépatiques et des espaces portes. Suivant l'expression de Hanot, il s'agit de dislocation de la travée.

En moyenne le volume des éléments est fortement diminué, mesurant 11 à 12 μ (moyenne normale 15 à 16 μ); les espaces intercellulaires sont agrandis d'autant. D'ailleurs, beaucoup de cellules restent séparées de la paroi capillaire

par une zone vide, mesurant souvent 2 et 3 μ de diamètre. Chacune d'elles se trouve ainsi renfermée dans une petite loge spéciale.

L'altération parenchymateuse se résume d'un mot : atrophie cellulaire avec dégénérescence vitreuse. A un premier degré, le protoplasma renferme des nappes peu colorées, homogènes, faisant contraste avec la portion restée normale, bien colorée et granuleuse ; le noyau, un peu rebelle aux réactifs, reste parfaitement visible. Puis la dégénérescence se généralise : le corps cellulaire se rétracte, prend un aspect vitreux, se colore à peine par l'éosine, en même temps que le noyau perd ses affinités normales et se nuance mal par l'hématéine. Finalement il ne persiste plus qu'une masse sans structure à bords émoussés, de forme variable, dépourvue de noyau visible, à peu près insensible aux colorants. En certains points le résidu s'effrite, il subsiste seulement quelques fragments granuleux très irréguliers.

De cellules normales, on n'en trouve guère. Pas non plus de multiplication nucléaire, pas de néoformation cellulaire. Il s'agit de nécrose de coagulation, sans autre altération cellulaire et sans tendance à la rénovation.

Dans les capillaires intralobulaires, la réaction n'est pas considérable ; on trouve quelques globules blancs, sans congestion bien marquée. Sur une série nombreuse de coupes, on ne trouve qu'un minuscule îlot infectieux.

Au niveau des espaces portes, il n'existe d'autre lésion qu'une légère infiltration embryonnaire diffuse. Les vaisseaux sanguins et les canaux biliaires sont indemnes.

Rein. — Dans toutes ses parties le rein est fortement congestionné. Les capillaires, fortement distendus, compriment les tubes droits dans les pyramides, réduisant leur calibre à une simple fente.

Tous les éléments sont d'ailleurs fortement touchés Multiplication des cellules préexistantes dans le glomérule, tant sur la paroi de la capsule que sur le bouquet glomérulaire. Tuméfaction avec état vitreux, homogène, à peine colorable ; disparition complète du noyau, au niveau des tubes contournés. Les altérations des tubes droits évoluent

suivant trois modalités différentes : quelques-uns présentent une prolifération abondante de cellules épithéliales, obstruant le conduit ; la plupart sont distendus par une substance homogène, peu colorable, cylindre hyalin compact, privé de cellules, aplatissant l'épithélium ; en quelques points, tubulhématie. La première lésion domine vers la pointe des pyramides, les deux autres se montrent plus accentuées vers la base, et dans la substance médullaire.

Les espaces intertubulaires, outre la congestion déjà signalée, sont infiltrés par endroits (vers la partie moyenne des pyramides) d'une substance homogène, répandue en nappe, renfermant quelques globules blancs ; cette substance est manifestement le sérum sanguin transsudé à travers les parois capillaires.

La réaction inflammatoire s'esquisse à peine dans quelques espaces, où l'on trouve des traînées de globules blancs. Partout ailleurs, la diapédèse fait défaut.

En deux mots : congestion avec œdème ; prédominance des altérations dégénératives sur les phénomènes inflammatoires.

Pancréas. — L'ordination normale du pancréas est parfaitement conservée. Il n'existe pas de sclérose.

A. C'est au niveau des acini que se trouve le maximum des lésions. Les deux tiers d'entre eux sont atteints. Un examen approfondi permet de décrire trois altérations différentes.

a) La cavité centrale, à peine distincte sur un pancréas normal, libre ou occupée par des cellules centro-acineuses, est ici considérablement élargie. Son diamètre mesure de 4 à 20 et 30 μ, de contour régulier, arrondi ou ovalaire ; elle est limitée par le bord libre des cellules pancréatiques, généralement un peu épaissi. Dans cette cavité on rencontre trois éléments : des cellules centroacineuses intactes, situées contre les cellules pancréatiques, très rares ; des globules blancs de même situation, d'ailleurs moins rares ; un produit anormal. Cette dernière formation occupe la plus grande partie de la cavité sans la remplir entièrement. La forme est d'ordinaire régulière, sphérique, oblongue, en haltère, plus

rarement déchiquetée. Son diamètre mesure en moyenne 10 à 15 μ, très variable d'ailleurs (de 5 à 30). Réfringentes sur les préparations non colorées, les masses prennent facilement les colorants acides ; par l'éosine hématéine, elles tranchent par leur teinte rouge vif sur le reste du tissu ; par la thionine, elles sont à peine marquées en gris sale. Dans leur intérieur on ne distingue pas de granulations, pas de stroma, pas de noyaux. Uniformément répandues partout, elles n'ont aucune prédilection pour les abords des vaisseaux ou des espaces conjonctifs.

b) L'épithélium de l'acinus, d'aspect variable suivant les points, se trouve fortement diminué de hauteur, réduit de moitié environ. Le protoplasma est d'ailleurs généralement bien colorable, plus rosé (par l'éosine) que le tissu normal, formé d'une sorte de réseau ténu à mailles fines et irrégulières, limitant de très petits espaces moins vivement teintés que le réseau. Le noyau est intact. La coupe des acini, tapissés d'un épithélium bas, renfermant au centre une masse homogène régulière, rappelle à s'y méprendre l'aspect des cylindres dans les tubes droits du rein.

En beaucoup de points, l'épithélium est creusé d'une cavité tantôt parfaitement libre et incolore, tantôt renfermant un corps homogène de mêmes propriétés que les formations intra-acineuses. Cette vacuole occupe soit les alentours du noyau qu'elle dissèque, soit un point quelconque du protoplasma.

c) Rarement on constate une multiplication active des noyaux ; en ce cas, trois ou quatre peuvent s'étager sur une même cellule. A ce point de vue, le pancréas est beaucoup moins intéressé qu'il ne l'est dans beaucoup de maladies infectieuses.

B. Les espaces interacineux ne sont guère plus visibles qu'à l'état normal. Il n'existe ni congestion, ni hémorrhagie. En quelques endroits, se dessinent de rares polynucléaires ; un seul point, très limité, présente une légère infiltration conjonctive, d'ancienne date.

C. Les îlots de Laugerhanz ne paraissent pas altérés.

D. Dans les espaces interlobulaires, seuls les canaux

excréteurs sont notablement altérés. Les plus petits, intacts ou remplis d'un exsudat de forme irrégulière; les plus grands en grande partie obstrués par un mélange d'épithélium desquamé, normal ou dégénéré, de globules blancs, d'ailleurs peu abondants, et d'un exsudat réticulé légèrement coloré par l'éosine.

2° *Foie prélevé à l'autopsie des cobayes.* — Chez les animaux tués par les cultures mixtes en deux ou trois jours, le foie ne présente pas d'altérations appréciables.

Par contre, les animaux tués par le staphylocoque en huit ou dix jours, présentent un foie décoloré, jaunâtre. Au microscope, tuméfaction trouble généralisée: cellule volumineuse, noyau peu colorable.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

L'*étiologie* de l'affection reste ici bien obscure. On n'a pu découvrir aucune cause d'infection ou d'intoxication, le sujet étant soumis aux mêmes conditions générales que ses camarades, tous indemnes.

La cause prochaine de la maladie est évidemment une infection, par le staphylocoque et un bacille. Mais la provenance de ces microbes nous échappe ; peut-être s'agit-il d'une auto-infection intestinale. Le foie, adultéré par la fièvre typhoïde, n'étant plus « la citadelle avancée contre l'infection », a pu laisser pénétrer des microbes qu'il détruit normalement.

Il est peu probable d'ailleurs que l'infection ait été mixte d'emblée. Le sang, recueilli au quatrième jour de la maladie, ne renfermait pas de microbes capables de pousser sur nos milieux de culture, bien que le prélèvement eût été copieux (20 centimètres cubes). Il est donc certain qu'à ce moment, il ne charriait pas le staphylocoque, ce dernier microbe se développant de manière luxuriante sur les milieux couramment employés et sur les milieux sanguins. En admettant même — hypothèse contestable, nous le verrons plus loin — que le foie seul ait été atteint dès le début, qu'il se fût agi d'une maladie locale et non d'une maladie générale, il est

peu vraisemblable qu'un organe si largement ouvert à la circulation, atteint dans toutes ses parties, déchu de ses qualités normales, soit capable d'arrêter tous ses envahisseurs, de s'opposer à leur pénétration dans les capillaires, de là dans les vaisseaux périphériques. Il est mille fois plus plausible d'admettre une infection primitive par le bacille signalé plus haut, celui-ci inapte à tout développement *in vitro*; une fois l'organisme profondément intoxiqué de diverses manières, le staphylocoque s'installe à son tour, et ravage pour son propre compte. Mais il intervient seulement à titre d'agent surajouté, d'agent secondaire. A l'autopsie on peut ne trouver que lui, parce que sans doute il se multiplie *post mortem* dans les organes, parce que surtout nos milieux artificiels lui conviennent mieux qu'à tout autre.

Toutes réserves étant faites sur l'application à la pathologie humaine des réactions constatées chez l'animal, l'expérimentation corrobore cette hypothèse. Car le staphylocoque inoculé seul, s'est montré assez peu nocif pour le cobaye, alors que l'inoculation du bacille, accompagné il est vrai du staphylocoque, provoquait une mort singulièrement rapide.

Il y a lieu de remarquer d'ailleurs que l'affection a évolué en hyperthermie d'abord, puis en hypothermie ; cette courbe irrégulière ne permet aucune conclusion certaine visant le rôle de tel ou tel microbe dans la production de l'hyperthermie ou de l'hypothermie. En tout cas, l'hypothermie terminale ne témoignait aucunement d'une infection colibacillaire, le coli-bacille n'ayant pu être décelé dans les organes.

Étudions maintenant les *lésions anatomo-pathologiques*.

Le *foie* était gros, malgré son anémie relative. Pareils faits de foie gros, au cours de l'ictère grave à évolution rapide, sont aujourd'hui nombreux et bien connus. Cette conservation du volume normal tient évidemment surtout à la rapidité de la maladie, les cellules hépatiques n'ayant point le temps de s'atrophier suffisamment pour amener une réduction notable du volume de l'organe. A cette cause essentielle s'ajoutent d'autres raisons accessoires : la bile ne

pouvant s'échapper par les voies normales (comme le démontrent la décoloration des selles et la vacuité de la vésicule) s'emmagasine dans les cellules ou autour d'elles, jusqu'à ce que sa pression soit suffisante pour lui permettre de forcer la paroi des capillaires; cette raison entre en jeu, jusqu'au jour où, par suite des progrès de l'annihilation fonctionnelle, l'acholie se trouve réalisée.

Il est vrai qu'on ne trouve pas de granulations de pigment biliaire dans le foie; mais cette absence ne peut témoigner que d'une acholie ultime, les urines ayant donné jusqu'à l'avant-dernier jour la réaction de Gmelin.

D'autre part, la disposition irrégulière des cellules, leur groupement anormal, exige une surface de développement exagérée, beaucoup plus étendue que ne le demande l'ordination trabéculaire du foie normal. Il ne serait pas sans intérêt de constater si le gros foie n'est pas réservé aux faits d'ictère grave sans acholie précoce et avec dislocation de la travée, le foie atrophique relevant des conditions inverses.

Les altérations parenchymateuses consistent, avant tout, dans la dégénérescence vitreuse. Elles sont beaucoup moins avancées qu'on ne les signale dans d'autres observations; par contre aucun point de l'organe n'en est absolument exempt. Ce qui démontre, une fois de plus, que la souffrance d'un organe dépend moins de la profondeur des lésions que de leur étendue.

Ces troubles cellulaires expliquent facilement l'insuffisance hépatique. Quant à l'ictère — ictère par rétention — il est indépendant de toute obstruction des canaux extralobulaires, puisque ceux-ci sont indemnes; il paraît causé par la dislocation de la travée, suivant le mécanisme invoqué par Hanot.

Les *reins* sont fortement touchés, suivant la règle dans l'ictère grave. Leur lésion ne présente ici rien de particulier.

Plus spéciales et surtout moins connues sont les altérations du *pancréas*. On a vu plus haut qu'elles sont marquées surtout par des blocs de substance homogène, occupant la cavité de l'acinus.

Pareil aspect ne se rencontre pas sur le pancréas à la suite de dégénérescence cadavérique, de multiples examens en portent témoignage. Il ne s'agit point non plus d'hémorragie intra-acineuse; ces blocs n'ont ni la forme, ni les réactions colorantes des globules rouges; d'ailleurs les capillaires interacineux ne sont nullement dilatés, et il n'existe pas trace d'hémorragie dans le tissu conjonctif. On ne peut incriminer devantage une rétention mécanique du suc pancréatique; car les canaux excréteurs, souvent malades eux aussi, ne sont pas suffisamment obstrués pour gêner considérablement le cours des produits sécrétés. Cet aspect traduit très probablement un mode spécial de dégénérescence de la cellule pancréatique, hypothèse d'autant plus vraisemblable que des blocs homogènes identiques, se retrouvent en plein protoplasma noble; sous l'influence de cette dégénérescence, l'épithélium acineux sécrète un produit anormal, suffisamment dense pour obstruer la cavité centrale, assez abondant pour mettre obstacle à l'élimination du liquide d'excrétion normal, si quelque élément est encore capable d'en produire.

L'altération dégénérative du pancréas est donc très profonde. Nous ignorons si la sécrétion interne était profondément touchée; *a priori*, il est évident qu'une cellule aussi fortement ravagée n'a guère chance de sécréter quelque produit normal. D'ailleurs l'absence de sucre dans les urines ne prouve rien contre cette annihilation probable de la sécrétion interne, le sucre ne pouvant apparaître que s'il est produit en quantité suffisante; et nous savons que son grand fabricateur, le foie, est tout à fait défaillant, inapte à remplir ses multiples fonctions.

En tous cas, la sécrétion externe était profondément troublée. Réservant pour le moment la question de savoir si l'altération pancréatique est primitive, au même titre que celle du foie, ou consécutive aux altérations de ce dernier, on peut affirmer qu'il y eut insuffisance pancréatique, comme il y eut insuffisance du foie et du rein. L'expression clinique de l'annihilation fonctionnelle du pancréas nous échappe totalement; on ne sait ce qui peut lui appartenir,

tant le syndrome des organes mieux connus, foie et rein surtout, accapare toute l'attention et relègue à l'arrière-plan ce qui ne leur revient pas. Cela ne veut pas dire que le pancréas ne joue pas son rôle, mais il annonce moins sa souffrance, les troubles qu'il provoque ne se trahissent pas avec évidence, comme le fait l'ictère pour le foie ou l'hématurie pour le rein.

Pour obscure qu'elle soit, l'action du pancréas n'en est pas moins certaine. Un des points au moins de cette physiopathologie commence à être connu. On sait que le pancréas, ou le suc pancréatique, exercent une action destructive des plus marquées vis-à-vis des toxines. Nencki, Sieber et Schoumow, Siemanowski[1] déclarent que le suc pancréatique détruit la toxine tétanique; même action destructive vis-à-vis du venin, d'après M. Wehrmann[2]. Suivant M. Carrière[3], la pancréatine détruit toxine tétanique et venin; enfin M. Charrin[4] montre que les toxines tétanique et diphtérique, laissées 24 heures en contact avec le tissu pancréatique, sont complètement inactives; avec d'autres tissus, le résultat est tout différent.

Ces expériences concordantes démontrent à l'évidence que le pancréas possède à un très haut degré le pouvoir de détruire les venins et les toxines microbiennes. Il joue donc un grand rôle dans la lutte contre les maladies infectieuses, sa destruction prive l'organisme d'un moyen de défense dont la valeur est certaine, bien que sa puissance nous soit inconnue.

C'est là un des côtés de la question; mais il est bien évident que les fonctions du pancréas sont multiples, que leur suppression entraîne des conséquences actuellement aussi inconnues que le sont les fonctions mêmes de l'organe : il appartient à la physiologie de nous éclairer à cet égard.

De telles considérations n'ont aucunement pour but de

1. Cités par Carrière.
2. Wehrmann, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897 et 1898.
3. Carrière, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899.
4. Charrin, *Société de Biologie*, 1899.

détourner, au profit du pancréas, l'intérêt apporté jusqu'ici aux lésions d'autres organes, le foie surtout; elles ne visent point à constituer une « théorie » ou une « forme » pancréatique de l'ictère grave, comme on a voulu constituer une théorie ou une forme hépatique ou rénale. Elles tendent à démontrer que le syndrome ictère grave est complexe; qu'il témoigne de lésions diverses, sans doute variables suivant les cas, bien étudiées d'ailleurs pour le foie et le rein, moins connues dans les autres organes. En cherchant plus loin, on trouverait sans doute d'autres altérations anatomiques; ce qui n'empêche nullement que l'issue fatale puisse être causée par l'insuffisance absolue du foie ou du rein. On meurt de néphrite, on meurt d'hépatite; mais, dans un pareil luxe de troubles organiques, il est bien difficile de déterminer quelle fonction a donné le dernier coup. *Vulnerant omnes, ultima necat;* chacune d'elles frappe à son tour, jusqu'à ce que la dernière nous jette à bas.

Après avoir démonté pièce à pièce le tableau de la maladie, il reste à résoudre le problème toujours pendant : l'ictère grave est-il une affection primitivement hépatique; est-ce au contraire une maladie générale, à déterminations multiples simultanées sur le foie, le rein, le pancréas, etc.

Dans la première hypothèse, l'altération primitive du foie prive l'organisme de son défenseur le plus puissant. Les troubles qui en résultent, auto-intoxications intestinales, produits mal transformés, etc., imprègnent toute l'économie, et produisent à distance des lésions d'autres organes. De fait, chez des chiens à qui ils avaient pratiqué la fistule d'Eck, Pawlow, Masen, Hahn et Nencki[1] ont constaté dans le rein la tuméfaction trouble des épithéliums avec cylindres hyalins dans les tubes; Gouget[2] provoque des lésions rénales variées, localisées à un nombre restreint de tubes contournés et de branches ascendantes de Heule, à l'aide des principes anormaux qu'élimine l'urine des hépa-

1. Cités par Gouget et par Gilbert et Fournier, *Traité de Médecine* de Brouardel, tome V.
2. Gouget, L'insuffisance hépatique. Collection Léauté.

tiques. On conçoit que des produits analogues pourraient adultérer le pancréas.

Mais rien dans ces lésions ne rappelle ce que nous avons constaté : expérimentalement, dégénérescences diverses (pas de dégénérescence vitreuse) des épithéliums, d'ailleurs localisées; dans l'observation rapportée plus haut, glomérulo-néphrite, avec dégénérescence vitreuse, prolifération épithéliale, etc.

Limitant la question à ce point particulier, il saute aux yeux qu'il n'existe aucun parallélisme entre les données expérimentales et les constatations anatomopathologiques; que par suite la lésion rénale n'est aucunement la conséquence des altérations hépatiques.

Nous admettons donc la deuxième opinion : l'ictère grave, au moins dans le cas de L. M., est une maladie générale à localisations multiples simultanées sur différents organes, foie, rein, pancréas, etc.

Des arguments multiples militent en faveur de cette manière de voir. En premier lieu, si les lésions rénales et pancréatiques étaient provoquées par l'insuffisance du foie, elles devraient se retrouver sensiblement les mêmes dans tous les cas, la même cause provoquant d'ordinaire des effets plus ou moins analogues. Il est loin d'en être ainsi : les lésions du rein varient d'une observation à l'autre, et sur le pancréas on n'avait guère constaté jusqu'ici que la dégénérescence granulo-graisseuse. D'ailleurs l'insuffisance hépatique se rencontre au cours d'affections disparates avec une assez grande fréquence : cirrhoses, syphilis, tuberculose, cancer, etc., et dans ces différents cas, les altérations rénales ou pancréatiques sont loin d'atteindre le degré d'intensité qu'elles présentent dans l'ictère grave.

D'autre part le désaccord est criant entre l'intensité de la réaction sanguine et le taux insignifiant de la défense locale des organes. Dans le sang, on trouve un accroissement énorme des globules blancs, avec prédominance excessive des polynucléaires, ces défenseurs par excellence contre la grande majorité des infections; dans les organes, on constate à peu près uniquement des lésions dégénératives;

quant à la défense leucocytaire, elle ne frappe point, il faut la chercher pour en découvrir quelques traces. Tout se passe donc comme si la lutte avait lieu uniquement dans le sang, comme si l'agent pathogène avait d'emblée pénétré dans la circulation générale, pour déterminer ensuite, sans doute par ses produits solubles, des lésions organiques diffuses, variées comme localisation, mais assez uniformes comme aspect. Autrement dit, il semble que l'organisme entier ait été attaqué d'emblée, les déterminations anatomiques se produisant secondairement.

Enfin l'évolution clinique à son tour entraîne la même conviction. C'est d'abord l'analogie profonde entre le cas de L. M. et la fièvre jaune, du moins à un stade de l'évolution : ictère foncé, *vomito negro*, anurie ou hématurie, rachialgie; il est vrai que l'étiologie de la fièvre jaune est aussi inconnue que celle de l'ictère grave, et cette commune obscurité n'est point faite pour éclairer leurs points de contact. Mais il n'est guère douteux que le *vomito negro* soit d'essence générale; l'ictère grave, cliniquement très voisin, reconnaît probablement une étiologie très semblable.

C'est ensuite le mode de début : courbature générale, insomnie, céphalée, anorexie, douleurs de reins, fièvre, début de maladie infectieuse mal déterminée, embarras gastrique simple, grippe, fièvre typhoïde, autant d'affections qui intéressent toute l'économie.

C'est enfin la succession des accidents : début le 8, hématurie le 11, ictère le 12. En 3 jours, il faudrait donc qu'une insuffisance hépatique, assez peu marquée cliniquement à cette époque, ait déterminé des lésions rénales d'une rare intensité : car l'existence de cylindres épithéliaux, de globules blancs, d'albuminurie massive dans les urines, ne permet pas de nier une néphrite aiguë; c'est peu vraisemblable. L'ictère au contraire, apparaît après les symptômes rénaux, et nous savons qu'il se montre très rapidement après la rétention de la bile. La néphrite existait donc avant la dislocation trabéculaire. Il est vrai que l'ictère biliphéique n'est pas un symptôme direct d'insuffisance hépatique; mais lorsqu'il est sous la dépendance de la lésion même de la

cellule (ce qui est le cas dans l'ictère par dislocation de la travée, rencontré dans l'observation ci-dessus), il doit être un témoin de début de cette lésion. La lésion hépatique aurait donc débuté le 3e ou le 4e jour, c'est-à-dire en même temps que la lésion rénale, non avant cette dernière.

En résumé, l'ictère grave est une maladie générale de nature infectieuse; il provoque des lésions anatomiques contemporaines sur des organes divers, parmi lesquels le foie, le rein, le pancréas, le degré et la nature de ces lésions pouvant varier suivant des facteurs multiples (nature de l'agent pathogène en cause, circonstances associées, état antérieur des organes, etc.). Le syndrome clinique est complexe, les réactions éloignées encore mal connues; la prédominance des symptômes hépatiques et rénaux n'implique aucunement que les autres organes sont indemnes. Ce n'est pas seulement tel ou tel organe qui fait faillite : le foie n'arrête plus les poisons, ne transforme plus les déchets, fabrique difficilement ses produits physiologiques; le rein élimine peu ou pas du tout; d'autres organes, normalement destructeurs des produits toxiques, sont frappés d'inertie. Nombreuses sont les méopragies ou les annihilations fonctionnelles; chacune d'elles contri bue à preov fatoquer l'issuale, sans que nous puissions mesurer l'efficacité de son concours.

IV

SUR LA NÉPHRITE HÉMATOGÈNE DES PYRAMIDES

PAR

M. le Professeur V. BABES et Mlle le Dr H. DENSUSIANU

(PLANCHE XI)

Dans la séance du 8 août 1900 de la Société anatomique de Paris, à l'occasion de la communication de M. Levaditi sur les lésions des pyramides dans l'intoxication par la vinylamine, M. Babes avait affirmé qu'on observe souvent des lésions localisées dans les pyramides chez des enfants morts à la suite de néphrite scarlatineuse ou diphtérique, et surtout à la suite d'une infection streptococcique hémorrhagique. On trouve alors tantôt une tuméfaction considérable, une décoloration et un aspect lardacé des pyramides intéressant surtout les papilles et qui plus rarement atteint la base des pyramides; tantôt il s'agit d'une localisation des hémorrhagies au niveau des pyramides; d'autres fois, enfin, on constate un état anémique et pâle des papilles et de la partie centrale des pyramides, tandis que leurs bases et les parties latérales sont hémorrhagiques. Dans un de ces derniers faits nous avons observé des thromboses des arcades pyramidales de la veine rénale.

M. Babes a constaté que cet état des pyramides n'est pas dû seulement à une accumulation de cylindres dans les tubes collecteurs, mais à un processus de dégénérescence et de desquamation de l'épithélium de ces tubes, de même qu'à une lésion inflammatoire et par places hémorrhagique du tissu interstitiel des pyramides. Il s'agit donc, dans ces cas,

d'une véritable néphrite papillaire et pyramidale, consécutive à une infection hémorrhagique très aiguë; elle présente certaines analogies avec la localisation dans les pyramides de certaines intoxications comme celle décrite par M. Levaditi.

Comme cette localisation des néphrites hématogènes dans les pyramides n'est pas bien connue, nous en avons étudié plusieurs observations avec tous les détails nécessaires.

Dans ces néphrites dues à des infections aiguës et hémorrhagiques, les lésions du rein révèlent une certaine indépendance entre la substance corticale et la substance médullaire; indépendance révélée soit par des lésions variables comme forme et comme intensité, soit par la localisation des hémorrhagies. Les lésions se manifestent par une tuméfaction, une coloration blanchâtre ou jaunâtre et un aspect lardacé des pyramides; cet aspect est d'autant plus prononcé que souvent la substance corticale épaissie est grise, jaunâtre, parsemée d'ecchymoses. Dans d'autres faits, celles-ci sont localisées dans la substance médullaire, surtout à sa périphérie, tandis que le sommet des pyramides présente les caractères décrits précédemment.

Ces localisations différentes s'expliquent en partie par la disposition du système circulatoire du rein. Dans les descriptions classiques, comme par exemple celle de M. J. Renaut (*Traité pratique d'histologie*) le système circulatoire du rein est divisé en deux zones, corticale et médullaire, bien délimitées à l'union des pyramides et de la substance corticale, on observe les arcs artériels et la voûte rétiforme suspyramidale veineuse. Les arcs artériels émettent par leur convexité des *artères interlobulaires* qui montent dans la substance corticale et donnent les artères afférentes des glomérules de Malpighi d'où sortiront les artères efférentes qui sont de deux sortes : celles qui sortent des glomérules voisins de la surface du rein aboutissent à des capillaires d'où prendront naissance les étoiles de Verheyen; tandis que les artères efférentes des glomérules voisins de la substance médullaire descendent dans celle-ci et s'y résolvent en capillaires, appartenant par conséquent à la substance médullaire. De la concavité des arcs artériels, concavité qui regarde le sommet

des pyramides prennent naissance les *artères droites* qui formeront un système capillaire dans la pyramide.

Tous les capillaires de la substance corticale aboutissent aux *veines interlobulaires* dont une partie des racines est constituée par les étoiles de Verheyen ; les veines interlobulaires se déversent dans la convexité de la voûte veineuse suspyramidale. Des capillaires des pyramides (où aboutissent les artères efférentes des glomérules voisins des arcs artériels et les artères droites) partent les *veines droites* qui se déversent dans les veines interlobulaires tout près de leur embouchure dans la voûte veineuse. Par conséquent, d'après les auteurs, à la voûte veineuse les veines arrivent seulement du côté de sa convexité, tandis qu'à la concavité n'aboutit aucune veine. D'après cette description, on s'explique comment il peut y avoir des lésions différentes dans les deux régions du rein ; en effet, des thromboses des veines droites auront pour conséquence une congestion, une hémorrhagie même, dans les pyramides, tandis que la circulation de la substance corticale pourra continuer à se faire normalement; des lésions vasculaires dans le système interlobulaire pourront, de leur côté, produire des hémorrhagies de la substance corticale, la substance médullaire restant indemne. Cependant, il faut tenir compte de ce fait que les données sur la circulation veineuse du rein sont un peu schématisées, car les pyramides possèdent d'autres voies d'évacuation que les veines droites aboutissant dans les veines interlobulaires. Telles sont les veinules qui se rendent aux arcades des calices, celles qui se déversent directement dans l'arcade du bassinet, et enfin quelques veinules qui vont directement dans la concavité de l'arcade suspyramidale. Ces voies ont été étudiées par M. Lenhossek [1], sur des préparations du système circulatoire obtenues par corrosion.

Il est donc difficile d'expliquer les lésions localisées des pyramides uniquement par des thromboses des veines droites, il faut faire intervenir aussi une inégale distribution de l'agent pathogène, favorisée par la disposition des capil-

1. Lenhossek, Das Venesystem der Niere (*Virchow's Archiv*, 1876, 68 Band.).

laires, et tenir compte des fonctions différentes des deux régions du rein.

Passons maintenant à la description des lésions des reins qui nous ont suggéré les considérations qui précèdent.

Les reins que nous avons examinés proviennent de trois observations : dans la première il s'agit d'un enfant qui succombe à la suite d'une infection streptococcique hémorrhagique survenue pendant une scarlatine; la seconde se rapporte à une femme morte d'une infection générale à staphylocoques dont la porte d'entrée avait été une plaie profonde du bras avec section de l'artère humérale; la troisième à un enfant mort à la suite d'une récidive de scarlatine survenue pendant la période de desquamation.

Dans la *première* on trouve à l'autopsie les lésions suivantes : Sur les amygdales des ulcérations et des fausses membranes renfermant les streptocoques. La muqueuse de la trachée et des grosses bronches était recouverte par des taches hémorrhagiques ayant les dimensions d'une tête d'épingle à celles d'un pois. Dans les poumons il y avait des foyers de bronchopneumonie et des taches hémorrhagiques sous-pleurales. Le cœur était flasque, jaunâtre et un peu dilaté. Sur le péricarde viscéral des petites ecchymoses. Le foie était mou, flasque, d'une couleur jaune. Des taches hémorrhagiques existaient sur toute la muqueuse du tube digestif. Les follicules clos de l'intestin étaient hypertrophiés. La rate augmentée de volume, diffluente, montrait les corpuscules de Malpighi hypertrophiés se détachant sur un fond rouge. Des cultures de tous les organes donnèrent des streptocoques à l'état de pureté. Les reins étaient augmentés de volume, la capsule se détache facilement découvrant une surface humide gris jaunâtre avec les étoiles veineuses très marquées et avec des hémorrhagies punctiformes sur toute son étendue. A la section (fig. 1) la substance corticale épaissie présentait un dessin plus accentué, des vaisseaux injectés et un piqueté hémorrhagique dans toute son étendue sur un fond gris jaunâtre plus saillant et humide.

Les pyramides étaient d'un blanc lardacé uniforme; leurs bases mal délimitées semblaient pénétrer dans la sub-

stance corticale rougeâtre sous forme de lignes pâles rayonnées. Les papilles tuméfiées faisaient saillie dans le bassinet. Sur la muqueuse du bassinet il y avait quelques hémorrhagies.

Une coupe de la substance corticale colorée à l'hématoxyline et à l'éosine présente à l'œil nu un aspect marbré dû à des taches rouges sur un fond violacé et par des stries d'un violacé plus foncé le long des vaisseaux. En effet, au microscope, les taches rouges sont formées par des capillaires très distendus et par des hémorrhagies dans l'intérieur des tubes contournés qui sont dilatés et dont l'épithélium est très pâle, gonflé, homogène avec des noyaux peu colorés. Dans les petites veines il y a des thromboses formées en majeure partie par des leucocytes pourvus de noyaux fragmentés. Les vaisseaux plus volumineux sont entourés d'une couche épaisse de tissu embryonnaire à cellules mononucléaires. Les glomérules ont leurs anses capillaires remplies de sang qui s'épanche aussi parfois dans l'espace capsulaire. Les cellules endothéliales de la capsule sont hypertrophiées. Le tissu interstitiel est épaissi et on y voit des cellules en prolifération et des petites cellules mononucléaires en grand nombre.

Le tissu interstitiel des pyramides est gonflé, vitreux (fig. 2, *ti*) ou rempli par un réseau albumineux (fig. 2, *ti'*) et des globules rouges plus ou moins altérés, décolorés (fig. 3, *h*). Par places le tissu interstitiel est devenu embryonnaire (fig. 2, *ti''*) et même fibroplastique avec des vaisseaux néoformés (fig. 2, *fp*); ce tissu de néoformation envahit quelquefois même les tubes urinifères (fig. 2, *tc'*). Les capillaires dilatés contiennent beaucoup de leucocytes polynucléaires, et les cellules endothéliales sont détachées, fusiformes, et en prolifération (fig. 2, *vp*). Les leucocytes contiennent des granulations de pigment. Dans les anses de Henle on remarque la tuméfaction de l'épithélium qui détermine la diminution de leur lumière, on y voit quelquefois des hématies plus ou moins décolorées et des cylindres hyalins (fig. 2, *tc''*). Quelques groupes des anses sont considérablement dilatés et contiennent à côté des globules rouges un grand nombre de

leucocytes. Ce qui est plus remarquable dans cette région c'est la dilatation énorme des tubes collecteurs qui contiennent différents éléments, rarement ces tubes présentent une forme normale. L'épithélium tuméfié se détache à l'intérieur des tubes sous forme de longues bandes enroulées (fig. 3, *td*); ailleurs l'épithélium est aplati ou nécrosé, et dans l'intérieur de ces tubes il y a des globules rouges décolorés (fig. 3, *th*) et des amas de granulations rondes à contours très réguliers (2 µ de diamètre) qui se colorent fortement par l'hématoxyline (fig. 3, *tg*). Vers le sommet de la pyramide, la dilatation des tubes est plus prononcée et les tubes contiennent des leucocytes, des réseaux fibrineux, du pigment et leur épithélium est réduit à une couche de cellules plates. Le tissu interstitiel est œdémateux et vitreux. Il existe autour des vaisseaux les nodules embryonnaires formés par de petites cellules, par quelques cellules épithélioïdes, par des mononucléaires et quelques polynucléaires.

Ainsi donc, ces lésions constituent une entité anatomopathologique spéciale, et l'aspect blanc particulier des pyramides ne peut pas être expliqué uniquement par l'accumulation des cylindres dans cette région ainsi qu'on le croyait. Il n'y a pas de doute qu'une partie des masses dégénérées qu'on voit dans les tubes collecteurs viennent de la substance corticale, mais aussi est-il certain qu'il y a beaucoup de lésions produites sur place, ainsi la desquamation de l'épithélium formant des bandes et qui n'a pas du tout les caractères de l'épithélium du labyrinthe, de même les cylindres très volumineux n'auraient pas pu venir de l'écorce du rein. Pour plaider la réalité d'un processus local il y a aussi la réaction des vaisseaux, manifestée par la prolifération de l'endothélium et les nodules inflammatoires périvasculaires. Ce qui vient d'en haut, ce sont les substances albumineuses, et les globules rouges; leur décoloration est d'accord avec la coloration pâle de la pyramide. Nous pouvons donc parler d'une véritable néphrite des pyramides, d'origine locale et non secondaire à la néphrite corticale interstitielle et parenchymateuse.

Ces néphrites des pyramides doivent jouer un rôle im-

portant dans le fonctionnement pathologique du rein. Il faut insister sur le fait qu'il n'y a pas, dans les tubes collecteurs, de cellules épithéliales venant des voies supérieures. Si donc on trouvait dans les urines des masses épithéliales, elles proviendraient des pyramides, de même que les cylindres volumineux et les masses albumineuses. L'obstruction des tubes détermine probablement l'anurie qu'on observe alors.

Dans la seconde observation, il y a des lésions analogues mais moins marquées. Les reins sont un peu augmentés de volume, la capsule se détache assez facilement et la surface lisse est d'un brun grisâtre avec des injections veineuses et quelques hémorrhagies punctiformes. A la section, la substance corticale est épaissie, gris pâle avec les vaisseaux, les glomérules et la partie basilaire des pyramides injectées. La partie centrale des pyramides (sommets) sont d'une couleur blanc jaunâtre lardacée; à la surface des pyramides on voit une disposition radiaire assez prononcée, formée par une irradiation de lignes blanches allant du sommet vers leur base.

Au microscope, dans la substance corticale, tous les capillaires sont très dilatés et remplis de globules rouges ainsi que les canalicules du labyrinthe sont comme disséqués par ces capillaires. Les cellules épithéliales de quelques tubes contournés sont gonflées, leurs noyaux se colorent difficilement et par places leur protoplasma devenu granuleux se détache et remplit la lumière des tubes.

Dans les pyramides on voit de petites hémorrhagies qui correspondent à des foyers de nécroses.

Les parois des vaisseaux sont altérées, les noyaux de leurs cellules ne se colorent plus et les globules passent à travers ces parois dans le tissu périvasculaire. Le tissu interstitiel est infiltré par une substance albumineuse réticulée, et ainsi les espaces intercanaliculaires se trouvent augmentés. Les canalicules sont dilatés, leur épithélium est détaché et remplit leur lumière. On y voit aussi des globules rouges qui ont passé à travers les parois nécrosées des canalicules.

Dans ce cas la décoloration des pyramides est due surtout à l'œdème, à l'exsudation albumineuse, à l'état vitreux

du tissu interstitiel, de même qu'à la dilatation des canalicules et à la dégénérescence de leur épithélium.

Le troisième cas se rapporte à une scarlatine qui se complique à la période de desquamation d'une éruption hémorrhagique avec albuminurie et hématurie suivie d'anurie.

Le rein était un peu tuméfié et la capsule se détachait facilement. La surface est marbré et on y distingue les parties rouges sur un fond gris jaunâtre. A la section (fig. 4) la substance corticale est épaissie, gris jaunâtre avec des vaisseaux dilatés. Dans les pyramides on distingue la partie basale rouge hémorrhagique et la partie centrale blanchâtre lardacée. La muqueuse du bassinet est très injectée et en partie hémorrhagique. Les arcades veineuses des calices, de même que celles des pyramides sont dilatées et oblitérées par des thrombus rigides, marbrés rouge et jaune ocre, adhérents aux parois de ces vaisseaux. Les veines interlobulaires et les veines droites sont aussi oblitérées par des thrombus qui se continuent jusque dans la veine rénale.

Au microscope la substance corticale se présente avec des capillaires dilatés remplis de sang, la lumière des canalicules contournés est tantôt libre, tantôt remplie par des masses réticulées, albumineuses, ou granuleuses, ces dernières se colorant par l'hématoxyline et formées aux dépens du protoplasma des cellules épithéliales qui sont gonflées, leurs noyaux sont pâles, le protoplasma en partie vacuolaire tout en conservant sa structure fine. L'épithélium des tubes de Henle est desquamé en partie. Les glomérules sont hypérémiés, l'épithélium est détaché par places. Les lésions les plus prononcées se trouvent au niveau des veines interlobulaires qui sont entourées par une épaisse couche homogène, vitreuse, qui se continue sans limite dans la paroi même du vaisseau, qui en partie a perdu sa structure, et dont les noyaux sont à peine colorés. La lumière de ces veines est dilatée et occupée par des thrombus homogènes ou stratifiés, formés par des couches de fibrine alternant avec des couches de leucocytes et de globules rouges.

Les lésions les plus prononcées se trouvent dans la substance médullaire où les grandes veines sont également

dilatées et oblitérées, et leur paroi devenue homogène est en même temps infiltrée de globules rouges qui pénètrent dans le tissu interstitiel. Les artères aussi sont oblitérées par des thrombus hyalins vacuolaires. Il faut noter dans l'intérieur des artères des amas de bacilles qui se trouvent surtout au voisinage de l'endothélium. Le tissu interstitiel de la base des pyramides est occupé par des hémorrhagies, par une infiltration homogène, vacuolaire, partant des veines. Les tubes collecteurs sont modifiés en ce sens que l'épithélium, tout en gardant ses noyaux, ne présente plus de protoplasme. Dans l'intérieur de ces tubes faiblement dilatés, il y a une substance hyaline qui prend de plus en plus les caractères d'une substance réticulée (fig. 4, *f*) et devient plus abondante vers le sommet de la pyramide où les tubes sont énormément dilatés. Le tissu interstitiel, hémorrhagique à la base des pyramides devient homogène, très épais à leur sommet, au voisinage des papilles. Ce tissu se colore faiblement par l'hématoxyline et contient des vaisseaux remplis de sang (fig. 4, *v*). Les tubes très dilatés (fig. 4, *t*) dont l'épithélium a presque disparu contiennent un réseau fibrineux (fig. 4, *f*).

Les tubes minces dont l'épithélium est desquamé présentent des cylindres. Les veines de cette région ont leur paroi épaissie, homogène et sont également oblitérées par des thrombus dans lesquels on distingue des capillaires néoformées.

En résumé, il s'agit là d'une thrombose des veines, surtout de celles des pyramides produisant une dégénérescence des vaisseaux, des hémorrhagies et surtout une exsudation fibrineuse dans les tubes collecteurs avec transformation vitreuse, épaississement considérable du tissu interstitiel de la partie inférieure des pyramides.

D'après ces recherches, il n'est pas douteux que notre affirmation sur une certaine indépendance des lésions corticales et médullaires soit fondée. On connaît, d'ailleurs, bien des lésions limitées à la substance médullaire à la suite de

lésions ascendantes, mais on supposait que les lésions hématogènes, de cause générale, se localisaient surtout dans la substance corticale, les lésions de la substance corticale se manifestent presque toujours à l'œil nu par la décoloration, par des changements de volume et de structure. Dans ces néphrites, les pyramides sont ordinairement plus hypérémiques, mais peu modifiées. Cependant, il faut faire la distinction entre ces lésions et celles de certaines néphrites infectieuses aiguës, surtout hémorrhagiques, où la localisation n'est pas si bien limitée. On sait que les abcès, les tubercules, quoique ayant une préférence pour la substance corticale, se trouvent à la limite des pyramides et même dans les pyramides. Ce qui a frappé notre attention, c'est l'état des papilles et de la partie inférieure des pyramides dans les néphrites aiguës et hémorrhagiques, qui avait échappé à la plupart des auteurs, ou qui avait été interprété d'une manière sommaire comme une accumulation des cylindres dans les tubes collecteurs. Nous avons vu que cette interprétation n'est pas justifiée, surtout dans notre deuxième observation où il s'agit d'une infection générale, et où les lésions rénales sont peu prononcées dans la substance corticale, mais très évidentes dans la partie inférieure des pyramides. On y constate en effet des foyers de nécrose et des hémorrhagies, une desquamation de l'épithélium des tubes, et une infiltration du tissu interstitiel par une substance albumineuse, réticulée, produisant sans doute des troubles graves dans la fonction du rein. Si l'on n'avait examiné que la substance corticale sans tenir compte de l'état des pyramides, on aurait pu facilement se tromper sur la gravité de ces lésions rénales. Dans notre premier cas, quoique la substance corticale fût parsemée d'hémorrhagies, elle ne montrait au microscope que des lésions peu prononcées, tandis que dans les pyramides tuméfiées et lardacées, il y avait des lésions très manifestes.

On avait affaire en effet à une véritable néphrite pyramidale, interstitielle, proliférative, à une infiltration du tissu interstitiel par un réseau fibrineux et surtout à une dilatation énorme des tubes collecteurs, remplis de cellules des-

quamées et proliférées, et de masses granuleuses et hyalines, il n'est pas douteux que cette accumulation ne soit due à la prolifération et à la tuméfaction du tissu interstitiel, et cette dernière tient sans doute à un état pathologique des vaisseaux de cette région.

Cette supposition se trouve confirmée par le dernier cas où la lésion est presque exclusivement localisée aux pyramides. Il se fait là des thromboses des ramifications de la veine rénale.

Ce sont surtout les travaux de Buchwald et Litten[1] qui nous ont renseignés sur les conséquences de ces thromboses. Ils ont constaté que la ligature de la veine rénale ne produit pas seulement des lésions parenchymateuses, mais aussi des modifications du tissu interstitiel, aboutissant à une atrophie scléreuse de l'organe. Le premier jour de la ligature, on constate des hémorrhagies et une dégénérescence du parenchyme de la substance corticale, mais plus tard (le 6[e] jour) la substance corticale semble moins altérée que les pyramides. Ces auteurs insistent sur la dilatation des tubes collecteurs et leur obstruction par des masses épithéliales, et ils expliquent la conservation de la substance corticale et surtout celle des glomérules par l'existence de communications qui doivent exister entre les vaisseaux glomérulaires et ceux de la capsule du rein, tandis que les pyramides ne possédant pas de voies collatérales seraient les plus affectées. Il nous est donc permis de supposer que non seulement une thrombose de la veine rénale, mais aussi d'autres troubles dans la circulation veineuse, pourraient avoir une influence plus ou moins élective sur la substance médullaire. D'autre part, il serait difficile d'expliquer cette localisation dans nos deux premiers faits où il n'y avait qu'une infection aiguë sans thrombose ni stase veineuse ; de sorte qu'il faut se demander si l'on ne devrait pas supposer alors une localisation de l'effet du virus ou des toxines dans la substance médullaire, de même que cette localisation a lieu dans l'intoxication par la vinylamine comme l'ont démontré les expé-

1. BUCHWALD et LITTEN, Uber die Structurveränderungen der Nieze nach Unterbindung ihrer Vene. *Virchow's Archiv*, 1876, 66 Bd, p. 145).



riences de M. Levaditi. Il s'agit en effet de lésions vasculaires avec transformation de la paroi des vaisseaux, et exsudation d'une substance particulière avec une irritation proliférative sur les épithéliums des tubes.

Ainsi on pourrait supposer que dans ces cas il y a une substance ayant une action plus ou moins élective sur la paroi des vaisseaux des pyramides.

Quelle que soit l'explication du fait, il est bien établi que dans certains cas d'infection générale aiguë et surtout hémorrhagique, de même qu'à la suite de thromboses des veines du rein de nature infectieuse, la lésion peut se localiser surtout au niveau des pyramides. On peut affirmer en thèse générale que, dans ces cas, les pyramides et surtout leurs sommets sont le siège, non seulement de lésions passives, mais aussi de processus actifs, inflammatoires et exsudatifs qui compromettent gravement la fonction de l'organe.

EXPLICATION DE LA PLANCHE XI

FIG. 1. — Néphrite hémorrhagique scarlatineuse, néphrite des pyramides.

c, substance corticale; *p*, pyramide; *p'*, papille tuméfiée.

FIG. 2. — Section longitudinale des pyramides du même cas. Grossissement, col. Hémat-éosine.

ti, tissu interstitiel en partie vitreux; *ti'*, en partie infiltré d'une substance albumineuse réticulée; *ti''*, en grande partie embryonnaire; *f. p.*, tissu fibroplastique avec vaisseau de nouvelle formation et avec envahissement des tubes (*tc'*) par un tissu de nouvelle formation, *v. p.*, prolification des parois vasculaires; *v.*, petit vaisseau gorgé de sang; *tc*, tube collecteur tapissé par des cellules pigmentées et éosinophiles, renfermant des globules rouges en partie décolorés; *tc''*, tube très dilaté renfermant des cellules épithéliales proliférées, desquamées et en partie dégénérées, des masses hyalines (*h*) et des globules rouges décolorés; *c. e.*, cellule éosinophile.

FIG. 3. — Section transversale des pyramides du même cas.

ti, tissu interstitiel gonflé, vitreux et hémorrhagique (*h*); *td*, tube collecteur dilaté et rempli des cellules épithéliales proliférées; *th*, tube dilaté par des globules rouges décolorés; *tg*, tube dilaté par des masses formées granulées.

FIG. 4. — Néphrite des pyramides post-scarlatineuse des arcades veineuses.

t, thrombose de la veine rénale; *t'*, thrombus *ds'*; dans une veine des arcades; *b*, bassinet; *hs*, hémorrhagies; *p*, pyraimde.

FIG. 5. — Section transversale du sommet d'une pyramide du même cas. Hémat-éosine, gross. h. tissu interstitiel vitreux.

v. vaisseaux dilatés; *f. u*, tubes collecteurs remplis de masses fibrineuses.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Atlas der pathologischen Histologie der Nervensystems, Redigirt von **Victor Babes**. — VIII Lieferung : Lésions des cordons postérieurs d'origine exogène (*suite*), par **Marinesco** (Berlin, 1902).

Ce huitième fascicule de l'important atlas d'anatomie pathologique du système nerveux renferme 10 planches se rapportant à trois cas particuliers : une dégénérescence ascendante correspondant à une affection de la queue de cheval; un cas de polynévrite; un cas de lésions postérieures chez un paralytique général.

Il faut, avant tout, louer sans réserves la netteté des préparations microscopiques, qui révèlent un technicien d'une habileté consommée. Elles ont permis une reproduction photographique très exacte, grâce à laquelle il est facile de se rendre compte des dispositions anatomiques.

Le texte qui accompagne les planches est surtout descriptif; la discussion n'y tient qu'une place extrêmement restreinte. Mais la description serre de très près l'objet décrit; pour chaque cas les coupes sont en nombre suffisant, de sorte que la conclusion se dégage implicitement, pour ainsi dire à l'insu du lecteur.

Les quatre premières planches se rapportent aux lésions consécutives à une compression de la queue de cheval. Elles renferment neuf coupes intéressant autant d'étages de la moelle. A partir de la région sacrée, on suit la dégénérescence des zones radiculaires correspondant aux racines détruites, en même temps que l'on constate l'intégrité des fibres endogènes (centre ovale de Flechsig).

La topographie des fibres dégénérées dans les cordons postérieurs se voit nettement sur une coupe traitée par la méthode de Marchi : toutes les zones des cordons postérieurs contiennent des fibres dégénérées, la zone radiculaire antérieure ne fait pas exception.

Tout en haut de la région dorsale, après une réduction graduelle, les fibres dégénérées se localisent dans une région qui « ressemble beaucoup à ce que l'on décrit habituellement sous le nom de cordon de Goll dans les dégénérescences ascendantes consécutives à une lésion médullaire en foyer ». Enfin dans la région cervicale, le champ se réduit davantage encore et n'occupe plus que la moitié postérieure du cordon de Goll.

Cette suite continue marque nettement la dégénérescence des fibres exogènes.

Les planches V à VIII se rapportent à un cas de polynévrite. Les coupes ont été pratiquées dans la région cervicale et dorsale; une seule appartient à la région lombaire. Les lésions représentent un mélange de dégénérescence avec sclérose de la région lombo-sacrée, de dégénérescence de Goll dans les régions dorsale et cervicale, avec une localisation dans la région cervicale affectant le cordon de Burdach. Ainsi que le fait remarquer l'auteur, ces lésions ressortissent tant aux fibres endogènes qu'aux fibres exogènes. A ce propos, M. Marinesco insiste à nouveau sur ce point, qu'il n'y a pas, à vrai dire, dans la moelle de localisation stricte des fibres endogènes et des fibres exogènes; tous les cordons de la moelle renferment, en proportion variable, des fibres des deux systèmes.

Pour ce qui est de la dégénérescence des fibres exogènes dans les polynévrites, l'auteur considère qu'elles se trouvent sous la dépendance de la dégénérescence primitive des ganglions spinaux.

Enfin les planches IX et X renferment quatre coupes d'une moelle atteinte de lésions des cordons postérieurs chez un paralytique général. Ces coupes appartiennent exclusivement à la région lombaire, de sorte qu'il est difficile de se faire une idée précise des lésions observées. Il est à souhaiter que M. Marinesco, dans une livraison prochaine, donne quelques représentations des étages supérieurs.

Quoi qu'il en soit, nous observons, sur ces quatre coupes, que les racines postérieures sont très peu altérées, eu égard à l'étendue des dégénérescences cordonales. Celles-ci, évidemment, affectent assez bien un aspect tabétique; il serait intéressant de savoir ce que ces lésions deviennent tout en haut de la moelle.

Au sujet de la discussion concernant l'identité de ces lésions, M. Marinesco tend à admettre une opinion intermédiaire entre l'opinion qui assimile de ces lésions au tabes franc et celle qui les considère comme simplement tabétiformes dans leur ensemble, comme tenant précisément leur topographie superficielle du mélange intime des fibres exogènes et endogènes, mélange sur lequel M. Marinesco lui-même a fourni les premières indications, ainsi que nous le notions il y a un instant.

Cependant, M. Marinesco estime qu'il n'y a pas lieu d'établir une différence essentielle entre les lésions tabétiques de la paralysie générales et le tabes simple. Il fonde, en premier lieu, sa manière de voir sur l'existence de lésions dégénératives des racines postérieures, sur la disposition des collatérales réflexes, des collatérales de la colonne de Clarke et du centre de la corne postérieure. En second lieu, la topographie de dégénérescence des cordons postérieurs ressemble aux lésions initiales du tabes.

Sur le premier point, il est à remarquer que la lésion des racines

postérieures, d'après les figures et le texte même, ne sont pas précisément très apparentes; les fibres saines sont en beaucoup plus grand nombre que les fibres détruites. Quant à la ressemblance avec un tabes incipiens, cette ressemblance est manifeste dans certaines régions, et nous l'avons personnellement observée pour les régions sacro-lombaire et dorsale inférieure dans un cas que nous avons étudié avec M. le professeur Joffroy[1]. Mais elle ne persiste pas au-dessus. Il y a même, à ce point de vue, des faits contradictoires, ainsi que le montre notre observation, où l'on voit dans la région cervicale le cordon de Goll sain et le cordon de Burdach détruit. Il est donc important, pour apprécier la valeur des lésions tabétiformes, d'examiner la série complète des régions médullaires. Enfin il ne faut pas oublier qu'il y a des cas où tabes et paralysie générale sont associés, plutôt où le tabes franc se complique de troubles mentaux; on serait mal venu de prendre texte de ces cas où le tabes n'est pas discutable, pour infirmer ceux où les lésions spéciales à la paralysie générale apparaissent avec le maximum d'évidence.

Telle n'est d'ailleurs point la pensée de M. Marinesco; il affirme même qu'il n'y a point identité absolue entre les deux ordres de dégénérescences, il pense qu'aux lésions exogènes s'ajoutent des lésions endogènes. Il dit, il est vrai, que cette éventualité peut se produire également dans le tabes; c'est reconnaître implicitement la diffusion des lésions que nous avons relevée nous-même avec M. le professeur Joffroy. Nous ajouterons que si cette diffusion s'observe parfois dans le tabes, elle y est extrêmement tardive, tandis qu'elle est extrêmement précoce dans la paralysie générale. Ce caractère différentiel est assez important; rapproché de la pénurie remarquable des lésions des racines postérieures, il permet de douter que le phénomène initial ait, des deux parts, une origine exogène.

Au surplus, l'observateur attentif et avisé qu'est M. Marinesco conclut en disant : « Je ne veux pas soutenir que ces lésions sont identiques; au contraire, je crois avoir remarqué que les lésions médullaires de la paralysie générale sont plus variées dans leur expression morphologique. » Et cette conclusion vaut bien les affirmations irréductibles, à notre avis, que l'on retrouve dans des ouvrages récents.

Je m'excuse d'avoir insisté un peu longuement sur cette partie du travail de M. Marinesco. Mais elle touchait à l'une des questions actuellement les plus controversées et l'opinion d'un tel neurologiste n'était point négligeable.

En résumé, la livraison qui nous occupe ne le cède en rien à ses devancières. Exécutées avec le plus grand soin, et décrites avec exacti-

1. Joffroy et Ét. Rabaud, Sur un cas de paralysie générale juvénile avec lésions tabétiformes des cordons postérieurs (*Archives de Neurologie*, juillet 1898); — Voir également : Ét. Rabaud, Contribution à l'étude des lésions spinales postérieures dans la paralysie générale (*Thèse* de Paris, 1898).

tude, les planches qu'elle renferme seront d'un grand secours aux travailleurs; elles leur serviront de terme de comparaison. L'*Atlas d'anatomie pathologique du système nerveux* devrait se trouver dans tous les laboratoires spéciaux; il y est indispensable.

Étienne Rabaud.

Les fonctions hépatiques, par MM. **A. Gilbert** et **P. Carnot**. 1 vol. in-12 de 287 pages. (Paris, 1902. C. Naud éditeur.)

On trouve dans ce petit livre un exposé concis et pourtant fort complet de la physiologie normale et pathologique du foie. Un préambule anatomique et embryologique le précède. Le foie est envisagé sous deux rapports : comme organe sanguin et comme organe biliaire. Le foie sanguin, comme de juste, occupe le rang le plus important et est l'objet des développements les plus étendus en raison de ses fonctions de sécrétion interne. Les auteurs envisagent successivement son rôle de régulateur du débit sanguin, son action sur la composition du sang (globules rouges, fibrine, coagulation), sa fonction martiale, son rôle alimentaire comprenant son action sur les sucres, les graisses et les albumines, son rôle dépurateur (uropoïèse), son action d'arrêt sur les corpuscules solides, c'est-à-dire ses fonctions granulo-pexiques, bactério-pexiques et cyto-pexiques.

Cette étude physiologique est suivie de celle des applications cliniques qui en découlent, c'est-à-dire des troubles fonctionnels du foie et des divers procédés d'exploration qui sont aptes à les révéler. Puis ces troubles fonctionnels sont groupés dans une étude synthétique qui les ramène à deux ordres de faits : l'excès ou le défaut de fonctionnement, en d'autres termes l'hyperhépatie et l'anhépatie.

C. A.

Les tics et leur traitement, par **Henry Meige** et **E. Feindel**. Préface de M. le professeur **Brissaud**. 1 vol. in-8° de 636 pages (Paris, 1902, Masson et Cie, éditeurs).

Les tics n'avaient été jusqu'à ce jour l'objet d'aucune étude d'ensemble. Considérés comme des « mouvements nerveux » sans importance et sans gravité, rebelles à tout traitement, ils semblaient à peine dignes de figurer dans les cadres nosographiques.

Le livre que MM. Henry Meige et E. Feindel viennent de consacrer à l'étude de ces accidents prouve que les tics ne doivent pas être jugés de façon si légère ni si sévère. L'observation et l'analyse démontrent, au contraire, qu'il s'agit d'un des problèmes les plus intéressants de la

psycho-physiologie; en outre, sa recherche a permis de concevoir un mode de traitement rationnel dont les bons effets ne sont plus discutables aujourd'hui.

Pour envisager clairement la question, il était indispensable de séparer les tics des accidents convulsifs avec lesquels on était trop tenté de les confondre sous la dénomination un peu vague de « myoclonies ». Le tic est foncièrement différent du *spasme*. Ce dernier est un réflexe morbide de centre médullaire ou bulbaire. Le tic est un trouble psychomoteur à la genèse duquel l'écorce cérébrale n'est jamais étrangère. Le tiqueur présente toujours un certain degré de déséquilibre mental auquel le phénomène convulsif est étroitement lié.

Les auteurs, après un examen minutieux de l'état mental des tiqueurs et de leurs réactions motrices, passent en revue toutes les variétés de tics, ajoutant aux faits épars dans la littérature médicale un nombre important d'observations personnelles amassées depuis une dizaine d'années : tics de la face et des membres, tics phonatoires, tics du langage, torticolis mental, chorée variable, etc. Ils étudient la parenté morbide des tics avec les névroses (hystérie, épilepsie, neurasthénie), et avec les psychoses; ils indiquent les éléments du diagnostic avec les chorées, les crampes professionnelles, les tremblements, etc.

Enfin, ils montrent que les tics, si insignifiants qu'ils soient à leur début, méritent toujours d'être attentivement surveillés, car ils ont tendance à s'invétérer, à se généraliser; ils peuvent devenir une infirmité lamentable. Il faut donc soigner les tics, quels qu'ils soient : le plus tôt est le mieux. Un traitement méthodique parvient toujours à les atténuer; ils peuvent même guérir.

De tous les procédés thérapeutiques, celui qui a donné les meilleurs résultats, c'est la *discipline de l'immobilité et du mouvement*, préconisée par le professeur Brissaud. Une rééducation méthodiquement réglée de tous les actes motenrs produit des effets correcteurs aussi bien dans le domaine physique que dans le domaine mental.

MM. Henry Meige et E. Feindel donnent toutes les indications nécessaires pour l'application de ce traitement : séances d'immobilisation, exercices divers, mouvements « en miroir », etc.

Leur ouvrage est en même temps un exposé critique très complet de la question, un recueil de faits cliniques patiemment analysés et une importante étude de pathogénie et de séméiologie nerveuses et mentales. Ce livre a aussi un intérêt pratique, car il enseigne les moyens de remédier à une affectien trop souvent abandonnée à elle-même, mais dont les inconvénients ne sont cependant pas négligeables.

H. B.

Le Gérant : PIERRE AUGER.

14e Année. Septembre 1902. N° 5.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

SUR LES VARIATIONS MORPHOLOGIQUES DU STREPTOCOQUE ET SUR UN STREPTOCOQUE RAMIFIÉ

PAR

M. H. VINCENT

Médecin-major de 1re classe, Professeur agrégé du Val-de-Grâce.

C'est un fait bien connu que le streptocoque présente, dans les milieux de culture et, en particulier, les milieux liquides, ainsi qu'à l'examen microscopique, une variabilité très grande. Un même streptocoque peut donner, dans le bouillon, des cultures tantôt claires, avec dépôts floconneux, tantôt troubles et sans dépôt. Il peut se présenter sous forme de longues chaînettes pelotonnées sur elles-mêmes, ou de courts articles composés seulement de quelques éléments. Il n'a pas été possible de déterminer entièrement à quelles lois obéit cette variabilité dans la morphologie du microbe (Roger, Widal et Bezançon, Babès).

J'ai pu constater que, dans certains cas, les caractères botaniques du streptocoque sont fonction d'une cause très simple : la réaction neutre, acide ou alcaline, du milieu nutritif dans lequel il a été ensemencé.

Plusieurs streptocoques extraits de la bouche ou du pha-

rynx, donnaient des cultures uniformément troubles quand on les ensemençait dans un bouillon parfaitement neutralisé. Les cultures devenaient, au contraire, floconneuses dans le bouillon légèrement acide ou neutralisé d'une manière incomplète.

Prenons un streptocoque donnant, dans un bouillon récemment fabriqué, et rigoureusement neutre, des chaînettes de moyenne longueur et une culture un peu trouble, avec dépôt plus ou moins abondant. Ensemençons-le dans un bouillon faiblement alcalinisé par la soude : dans ce milieu, le streptocoque végète bien, mais sa culture est manifestement trouble. Elle est composée, au microscope, de courtes chaînettes de cinq à six éléments, parfois moins.

Reprenons le bouillon neutre et ajoutons, à 10 centimètres cubes de ce liquide, la valeur d'une anse de platine d'acide sulfurique. Dans un tel milieu, la culture est plus florissante que dans le bouillon neutre. Il se forme un dépôt floconneux qui s'amasse au fond du tube; le bouillon surnageant reste clair. On voit, à l'examen microscopique, que ce streptocoque est composé de très longues chaînettes ou de volumineux pelotons intriqués semblables au *Strept. conglomeratus* de Kurth.

Certaines races de streptocoque donnent, en bouillon neutre ou légèrement alcalin, un dépôt abondant formé de longues chaînettes. Mais ce dépôt devient toujours plus cohérent et plus volumineux dans le bouillon faiblement acidulé et, en agitant comparativement les deux cultures, on voit que la première reste uniformément trouble, tandis que la deuxième se compose d'une fine poussière nageant dans un bouillon clair.

Dans certains milieux acides, tels que l'infusion simple de pommes de terre, le streptocoque se multiplie ordinairement en flocons volumineux.

Il est à remarquer que tous les acides n'ont pas la propriété de provoquer la précipitation du streptocoque. Certains d'entre eux, l'acide azotique, l'acide acétique, l'acide lactique, ne donnent lieu qu'à des modifications peu sensibles : c'est parce qu'ils se comportent comme des antisepti-

ques. Les acides malique, tartrique, cinnamique, les phosphates acides, ont une action plus manifeste sur la précipitation du streptocoque et la formation des longues chaînettes.

Il est à remarquer, d'ailleurs, que les cultures primitivement troubles du streptocoque deviennent souvent assez rapidement claires, non seulement en raison de la sédimentation de la culture, mais encore parce que le streptocoque sécrète lui-même des acides, en particulier de l'acide lactique, qui changent la réaction du milieu nutritif.

Le sérum antistreptococcique joue, à cet égard, un rôle analogue à celui des substances alcalines. Ensemencé dans 10 centimètres cubes de bouillon additionnés de une à dix gouttes de sérum, le streptocoque long se développe, le plus souvent, en courtes chaînettes de 5 à 10 éléments. Il se multiplie, même, assez abondamment, dans le sérum antistreptococcique pur, en donnant les formes brèves; il n'y a pas d'agglutination.

Cette modification dans la morphologie du microbe peut s'effectuer non seulement sous l'influence de la nature du milieu nutritif, mais encore spontanément. Un streptocoque conservé et entretenu dans le laboratoire du Val-de-Grâce pendant un peu plus d'un an, et qui donnait primitivement, dans le bouillon neutre, des cultures claires avec dépôt pulvérulent, ne donnait plus, au bout de ce temps, que des cultures troubles, chatoyantes, renfermant de courtes chaînettes.

La propriété de troubler ou non le milieu de culture et de fournir de longues chaînettes ou de courtes chaînettes, paraît donc être contingente. La morphologie du streptocoque, de même, du reste, que sa virulence si instable, est soumise aux variations les plus grandes, et la distinction qu'on a essayé de fonder sur la dimension des articles, le caractère des cultures dans le bouillon ou même sur les milieux solides (Behring, von Lingelsheim, Kurth, Pasquale), ne paraît pas devoir être considérée comme absolue.

La variabilité de forme du streptocoque et la sensibilité qu'il affecte à l'égard de la réaction du milieu nutritif ont été vérifiées à propos d'un streptocoque qui offrait un aspect

intéressant, non encore décrit. Il s'agit d'un *streptocoque ramifié*.

Ce microbe a été rencontré dans l'exsudat séro-purulent d'une pleurésie à marche aiguë et mortelle. L'examen de cet épanchement avait montré d'assez nombreuses chaînettes bifurquées; la ramification secondaire se composait elle-même de deux à cinq cocci placés bout à bout. Cette disposition, que je crus d'abord résulter d'un groupement dû au hasard, était, en réalité, particulière à ce streptocoque, car elle s'est retrouvée dans les cultures *in vitro*. J'ai pu constater que la dichotomisation ne paraissait pas toujours partir d'une portion quelconque de la chaînette. Elle procédait, le plus souvent, d'un coccus plus volumineux que les autres, en d'autres termes, d'une arthrospore.

Il existait çà et là de courtes ramifications branchées sur les secondes.

Ces ramifications étaient très fragiles. Une faible agitation du tube de culture, un étalement un peu brutal sur la lamelle flambée, suffisaient à les rompre. L'aspect ramifié a été particulièrement remarquable dans les cultures en bouillon additionné de sérum humain.

L'aspect des cultures, dans les milieux nutritifs habituels, était identique à celui des autres streptocoques.

Ce streptocoque ramifié, de même que les autres, donnait des chaînettes courtes dans le bouillon faiblement alcalin, et troublait celui-ci. Il formait des pelotons volumineux dans le bouillon légèrement acide.

II

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE SUR LA RÉIMPLANTATION DE LA RONDELLE CRANIENNE APRÈS LA TRÉPANATION CHEZ LE CHIEN ET LE LAPIN

PAR

MM. V. CORNIL et P. COUDRAY

I. — HISTORIQUE

On sait depuis bien longtemps que les rondelles crâniennes réimplantées après la trépanation font bientôt corps avec l'os voisin, et ne sont pas éliminées. En effet, au commencement du siècle dernier, Walther, cité par Velpeau[1], montrait par des expériences sur le chien qu'au bout d'un an la rondelle était fixée à l'os récepteur, mais qu'on pouvait cependant la distinguer de celui-ci par sa coloration plus pâle. Wolf, de Saint-Pétersbourg (1830) et Wedemeyer[2] (1840) prouvèrent, par des exemples tirés de la clinique, que cette réimplantation était suivie de succès chez l'homme.

Dans la suite, Heine[3] admit comme possibles l'exfoliation du transplant et son remplacement par de l'os nouveau, provenant des bords de la perte de substance, tandis que Flourens[4] affirma la vitalité du fragment réimplanté. De son côté, J. Wolff[5], introduisant de la garance dans l'alimenta-

1. De l'opération du trépan dans les plaies de tête, etc. (*Thèse* de concours 1834).
2. Buscarlet. *Thèse* de Paris, 1891.
3. Feigel's *Chirurg. Atlas*, Wurtzbourg, 1850.
4. *Académie des Sciences*, 1859.
5. *Arch. für klin. Chir.*, 1863, p. 203.

tion des animaux, et constatant que les rondelles réimplantées présentaient, comme l'os voisin, une coloration rouge intense, conclut aussi à leur vitalité. Ollier[1] trépane de jeunes moutons sans réimplanter la rondelle, et, malgré cela, il observe une reproduction osseuse presque complète dont les sources sont la dure-mère et le diploë. En raison de cette constatation, Ollier se demande, comme Heine, si dans les expériences de réimplantation, la rondelle n'est pas en grande partie résorbée, puis remplacée par un tissu osseux nouveau; mais, dans la suite, Ollier n'a plus soutenu cette opinion, car au congrès de Berlin en 1890 et l'année suivante[2] où il a condensé, dans la *Revue de chirurgie*, ses plus importants travaux sur l'ostéogenèse, l'éminent chirurgien lyonnais affirme que la rondelle crânienne réimplantée continue à vivre, et ce fait est dû, pour lui, à ce que le fragment est remis dans son milieu nourricier habituel, c'est-à-dire au milieu des vaisseaux qui l'alimentaient.

Des recherches histologiques avaient cependant été faites, qui auraient dû éclaircir plus tôt la question. C'est ainsi que Kosnowsky[3], dès 1873, avait bien étudié le mode d'union de la rondelle avec l'os voisin. D'après sa description, le processus de réparation a pour origine principale le diploë de l'os récepteur. Les lacunes de ce tissu se remplissent d'abord de granulations constituées par un tissu conjonctif. Dans ce dernier tissu apparaissent les ostéoblastes précédant la formation du tissu ostéoïde, qui lui-même devient du tissu osseux. La rondelle persisterait, le tissu dont nous venons d'indiquer l'évolution n'étant qu'un tissu de soudure.

Adamkiewicz[4], dans des expériences sur le chien et le lapin, a vu que non seulement la réimplantation réussit, mais qu'il en est de même quand le transplant s'opère d'une espèce à une autre. En d'autres termes, la greffe hétéroplastique est durable. Le processus de réunion est à peu près celui indiqué par Kosnowsky. Un terrain mère se forme

1. *Traité de la régénération des os*, t. I, p. 428, 1867.
2. *Revue de chirurgie*, 1891, p. 97.
3. *Arch. f. norm. und path. Histol. und klin. Medicin*, 1873. p. 48.
4. Ueber Knochentransplantationen (*Anzeigen der Kaiserl. Akademie der Wissenschaften* 1889, Bd XXVI, und *Wiener med. Blätter*, 1889 .

entre l'os réimplanté ou le transplant et l'os récepteur, terrain constitué par du tissu conjonctif fibrillaire, très riche en noyaux ; l'ossification survient plus tard. Il y a une circulation commune entre l'os et le transplant. Adamkiewicz conclut de ces faits à la vitalité de la rondelle.

Déjà Mossé — dont les recherches commencent en 1887 [1] et se continuent en 1894 où elles sont l'objet d'un rapport de M. Le Dentu à l'Académie de médecine — s'était attaché, comme Adamkiewicz, à montrer que les greffes vivantes hétéroplastiques pouvaient devenir des organes persistants. Pour lui « la présence de vaisseaux nouveaux développés entre les rondelles et la brèche osseuse, l'existence d'une circulation sanguine, autorisent à considérer les parties greffées comme vivantes, au même titre que les portions voisines de l'os récepteur ». Pour soutenir son opinion, Mossé a fait de nouvelles recherches [2], et il regarde comme décisives les deux expériences suivantes :

Dans la *première* il s'agit d'une rondelle transplantée du crâne d'un chat à celui d'un singe. L'animal fut sacrifié au bout de sept mois. On fit une injection colorée en bleu dans la carotide. A l'œil nu, il était difficile d'établir la limite entre le crâne et le transplant, mais par transparence, on distinguait les vaisseaux injectés sous forme de « traînées bleuâtres très déliées, pénétrant dans la greffe par sa périphérie ». L'examen histologique montre que la fusion en certains points est complète ; en d'autres points, il y a des indices de résorption.

Dans la *deuxième expérience*, la rondelle a été prise sur un singe et transplantée sur un lapin, après dix minutes de séjour dans une solution phéniquée. L'animal fut sacrifié au bout de sept mois, et l'examen histologique pratiqué par M. Tourneux. Le transplant avait persisté dans sa plus grande étendue ; à sa périphérie, on trouvait des lamelles d'os nouveau formées aux dépens de l'os récepteur. Le transplant lui-même était creusé d'aréoles irrégulières, « renfer-

1. *Gaz. hebd. de Montpellier*, 1887, p. 607.
2. Nouvelles recherches sur la greffe osseuse hétéroplastique. (*Archives de physiologie normale et pathologique*, 1896.)

mant une moelle grisâtre; cette moelle est, en majeure partie, constituée par des médullocelles avec quelques myéloplaxes ». On notait, en même temps, l'existence de vaisseaux communiquant avec ceux du péricrâne et de la dure-mère.

Adolf Schmitt [1], dans un travail très riche en bibliographie, cite les résultats d'un grand nombre d'expériences, dont la plupart ne nous intéressent pas en ce moment, car il s'agit d'implantation d'os mort. Mais cet auteur a vu que l'autogreffe — résultant de la réimplantation immédiate de morceaux d'os retournés [2] — tout en se fixant à l'os voisin, présentait des signes de résorption. Il en conclut néanmoins, comme Ollier, à la vitalité et à la persistance des greffes auto et homoplastiques.

Il faut arriver à Barth (de Marburg) pour avoir des données d'une réelle précision sur l'évolution histologique de la rondelle réimplantée. A. Barth [3] a surtout fait ses réimplantations sur le crâne du chien. « Déjà au bout de cinq jours, les noyaux des corpuscules osseux manquent ou sont en dégénérescence accentuée, et, en même temps que la rondelle subit une nécrobiose, il se forme un tissu granuleux provenant du périoste et de la dure-mère, tissu qui pénètre dans les lacunes et les anfractuosités de la couche osseuse nécrosée. » Dès le septième jour, on note une régénération osseuse partant de la dure-mère, puis des espaces médullaires de l'os ancien et des canaux de Havers. La néoformation osseuse finit par remplacer le tissu osseux mort qui est résorbé. La durée totale de ce travail de substitution est d'environ deux mois.

Mais le processus de résorption qui vient d'être indiqué, à savoir: formation de lacunes et de cellules géantes, n'est pas général; au contraire, dans la *plupart des points*, « les ostéoblastes pénètrent dans l'os ancien et produisent des lamelles nouvelles », sans qu'il y ait eu de lacunes ni de cellules géantes. Il y a donc un remplacement direct de l'os mort

1. A. Schmitt, *Archiv für klinische Chirurgie*, 1893, p. 401-488, Bd 45.
2. Schmitt avait réimplanté des fragments de la diaphyse humérale de chiens de 1 à 2 centimètres allant jusqu'au canal médullaire.
3. A. Barth, *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie*. — 22e congrès, 1893.

par l'os vivant, et Barth désigne ce processus spécial du nom de *métaplasie*.

En somme, dans la régénération osseuse la rondelle ne participerait qu'en apportant des sels calcaires.

Dans cette même année 1893, il faut signaler deux travaux qui, sans avoir la grande portée de celui de Barth, méritent néanmoins d'être cités. C'est, d'une part, la thèse de Laurent (Bruxelles, 1893), dans laquelle l'auteur s'attache à montrer que la vascularisation du transplant et son adhérence intime au tissu osseux voisin ne sont pas une preuve absolue de sa vitalité : « Les vaisseaux, dit-il, pourraient appartenir, non à celui-ci, mais aux échancrures de résorption entourées de travées osseuses non encore résorbées, et disposées en réticulum. » Le second travail est celui de Sacchi [1]. L'auteur admet comme exacte la vascularisation commune ; mais il croit néanmoins, comme Barth, que la raréfaction de la rondelle commence par le centre et qu'elle peut arriver à être totale.

Les travaux ultérieurs ont confirmé d'une manière générale ceux de Barth. Parmi eux, il y a lieu de citer tout d'abord le mémoire de Valan [2], dont le professeur Bizzozero a présenté les conclusions à l'Académie de médecine de Turin en 1898. Ce travail diffère cependant de celui de Barth en ce sens que Valan n'admet *la nécrobiose que de la partie centrale de la rondelle* réimplantée, tandis que celle-ci conserverait sa vitalité à la périphérie. L'absorption lacunaire des parties nécrosées s'opère par les ostéoclastes, tandis que les granulations périphériques provenant du périoste, de la dure-mère et des cavités diploïques de l'os récepteur pénètrent dans le disque réimplanté et lui substituent un os nouveau.

Mertens [3] confirme par quelques expériences les données établies par Barth. L'auteur, examinant le mode de formation de l'os nouveau, écrit : « De toutes les suppositions,

1. SACCHI, *Riforma medica*, août 1893, et *Congrès de Rome*.
2. VALAN, *Arch. per le scienze med.*, XXVI, 1899.
3. MERTENS, *Inaug. dissert.*, Königsberg, mai 1900, et *Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, t. LVII, 1900.

la plus vraisemblable est celle où le diploé joue le rôle principal et spécialement les cellules remplissant les cavités médullaires, et que l'on doit considérer comme le reliquat du tissu ostéogénique embryonnaire. »

II. — ÉTUDE MACROSCOPIQUE

A) *Chez le chien*. — Nous avons opéré treize chiens, qui ont été sacrifiés au bout de 2, 3, 4, 7, 8, 10, 12, 18, 26, 35 jours, 3 mois et 6 mois. Un dernier chien sera sacrifié au bout d'un an. Au point de vue du manuel opératoire, nous faisons un peu en avant de la ligne bi-auriculaire et à deux centimètres et demi environ de la ligne médiane, une incision antéro-postérieure de 4 centimètres. Au lieu de décoller le périoste et le muscle temporal près de son insertion interne, nous préférons pénétrer directement dans l'épaisseur du muscle, qui saigne peu, malgré son fort volume. On aborde ainsi mieux le crâne perpendiculairement à sa surface. Sous le muscle, le péricrâne est extrêmement mince ; nous le décollons avec la rugine en même temps que les fibres musculaires profondes. La couronne de trépan, de 7 millimètres de diamètre, se trouve placée à 2 centimètres et demi environ de la ligne médiane ; on n'a pas à craindre ainsi la lésion du sinus longitudinal supérieur qui parfois présente une certaine largeur. La rondelle détachée était placée dans un vase aseptique et sec pendant que les petits fragments étaient enlevés autant que possible, tant par essuyage que par lavage ; mais, quoi qu'on fasse, il reste toujours de très nombreux fragments osseux qui s'insinuent entre la dure-mère et les bords de l'os voisin, et superficiellement, ainsi que sur les bords de la rondelle.

La rondelle est réappliquée au bout de quelques minutes, c'est-à-dire dès que ce nettoyage des fragments est fait et l'hémostase assurée dans la profondeur. Le muscle est réappliqué par deux points de suture musculaire et maintient la rondelle. Suture de la peau et du peaucier. Sur la ligne de suture : poudre d'iodoforme, bandelette de gaze iodoformée, nuage d'ouate et collodion. Une bonne précaution contre

l'épanchement sanguin consécutif est la compression faite par-dessus le pansement avec un tampon d'ouate maintenu avec la main pendant dix minutes.

Au bout de *deux jours*, le muscle n'adhère pas à la rondelle. Celle-ci présente déjà une certaine fixité due à des tractus rougeâtres qui l'unissent aux bords de l'os voisin, et qui remplissent le sillon de séparation. Le troisième jour, un tissu rougeâtre plus épais occupe le sillon; le muscle n'adhère pas encore à la rondelle, non plus que la dure-mère. Au bout de quatre jours la dure-mère commence à adhérer à la face profonde de la rondelle, tandis que superficiellement le muscle en reste indépendant. Le tissu rougeâtre du sillon est déjà assez ferme.

Aux *septième et huitième jours*, la face superficielle de la rondelle est recouverte d'une couche granuleuse épaisse, à laquelle le muscle adhère; à la face intra-crânienne la dure-mère est adhérente. Le tissu granuleux du sillon est plus ferme et fixe la rondelle, qui au *dixième jour* n'est presque plus mobile. Au bout de *dix-huit jours* l'enclavement ostéo-fibreux est complet; la rondelle est tout à fait fixe, et au bout de *vingt-six jours* la soudure *osseuse* semble opérée.

Au *trente-cinquième jour*, l'adhérence du muscle à l'os et la cicatrice grisâtre de ce muscle indiquent le point où a porté l'opération : il n'y a ni sillon, ni dépression à la superficie; mais du côté intra-crânien, la dure-mère reste adhérente à la face profonde de la rondelle et à une très petite étendue d'os voisin.

Au bout de *trois mois*, nous avons vu la place de la rondelle indiquée d'une façon très nette par un sillon circulaire rougâtre, dû sans doute à du tissu musculaire. Il n'y avait ni saillie, ni dépression en ce point. Profondément la dure-mère adhère dans une assez grande étendue.

Au bout de *six mois* la dure-mère est encore adhérente, tandis que superficiellement on reconnaît la place de l'ancienne rondelle à une dépression manifeste et à une coloration rouge qui semble due au tissu musculaire en quelque sorte enfoncé dans l'os.

B) *Chez le lapin.* — Nous avons fait seulement quelques examens après 6, 12 et 18 jours.

L'opération est ici beaucoup plus simple et plus facile, grâce à l'absence de muscle au niveau du point trépané. Nous avons relevé le même processus de fixation de la rondelle par un tissu granuleux prenant petit à petit les qualités du tissu fibreux. Cette fixité, déjà très grande au douzième jour, est complète au dix-huitième. De même que chez le chien, nous avons relevé l'adhérence de la dure-mère à la face profonde de la rondelle.

III. — EXAMEN HISTOLOGIQUE

Les pièces enlevées ont été immergées dans une solution saturée d'acide picrique pendant deux ou trois jours, puis dans un mélange d'acide picrique et d'acide nitrique dans la proportion de 5 p. 100 d'acide nitrique. Elles ont séjourné dans ce liquide pendant quinze à vingt jours, jusqu'à décalcification complète. Nous avons alors pratiqué sur chaque pièce des sections perpendiculaires au crâne, par le centre de la rondelle et par sa partie périphérique, de manière à avoir des coupes perpendiculaires à la surface du crâne comprenant à la fois la rondelle tout entière et l'os récepteur qui l'enchâsse. Les préparations ont été conservées, les unes dans la glycérine après coloration au carmin, les autres dans le baume après double coloration à l'hématoxyline et au liquide de van Gieson.

A) Chien. — Examen au bout de *trois jours.*

Sur une préparation provenant d'une pièce conservée dans la glycérine, préparation *colorée au carmin*, on voit, à un faible grossissement (20 diamètres), les trois pertes de substance : deux complètes, qui sont les sillons existant entre l'os récepteur et la rondelle; puis le trou central de la rondelle fait par la tige du trépan. Entre le péricrâne et l'os, à la limite de la perte de substance, il y a des fragments osseux mélangés à du sang et à des globules blancs. Plus superficiellement, on trouve des faisceaux musculaires adhérents au péricrâne soulevé.

Une autre préparation, *colorée à l'hématoxyline et au liquide de van Gieson*, et examinée à un plus fort grossissement (2 à 300 diamètres), montre, au milieu du magma formé par des petits fragments osseux et

du sang, des tractus de fibrine, des globules blancs; mais il n'y a pas trace d'organisation, c'est-à-dire qu'*il n'y a pas de cellules conjonctives de nouvelle formation*. Les faisceaux musculaires, qui sont soulevés à ce niveau, présentent leur striation normale, et ces fibres sont séparées en certains points par du sang épanché.

Sur une autre préparation, colorée comme la précédente, l'examen fait à un grossissement de 300 diamètres, et portant au niveau du sillon entre la rondelle et l'os récepteur, on voit que les petits fragments osseux sont unis les uns aux autres par des filaments de fibrine. Ces filaments, dont les uns sont très fins et les autres plus épais, forment

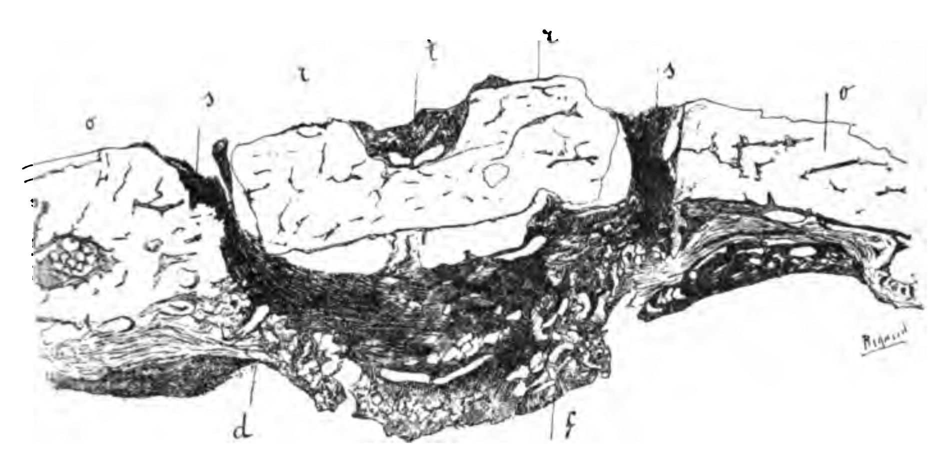


Fig. 1. — Coupe totale de la rondelle et de l'os récepteur; grossissement de 20 diamètres, au 4e jour.

s. s, sillon; t, trou de la tige, oo, os récepteur; f, *sang* et *fragments* d'os; d, dure-mère, r. r, rondelle.

un réseau à mailles étroites qui emprisonne des globules blancs mononucléés. Ces globules sont surtout nombreux autour des fragments; mais certains d'entre eux pénètrent aussi dans les fentes de ces fragments. Ces derniers présentent des cavités irrégulières, qui sont des ostéoplastes agrandis, déchirés, *ne renfermant pas de noyaux colorables.*

Dans la *rondelle* on distingue les canaux de Havers, dont les éléments ne se colorent plus, ni dans la moelle, ni au niveau de la paroi des vaisseaux. La rondelle présente ses lamelles bien nettes et ses ostéoplastes; mais beaucoup de ces cavités n'ont plus de noyaux colorables. Dans d'autres ostéoplastes on aperçoit les noyaux qui retiennent encore un peu de matière colorante; mais les noyaux sont atrophiés, tandis que ces cavités elles-mêmes sont un peu agrandies.

Sur une autre préparation, les ostéoplastes sont presque tous dépourvus de noyaux. L'*os récepteur*, à la limite de la perte de substance,

est déchiqueté et ses lamelles sont cassées irrégulièrement. En ce point, les espaces médullaires renferment beaucoup de globules blancs mononucléaires, *et les cellules du tissu conjonctif sont hypertrophiées et multipliées.*

QUATRE JOURS. — Sur une préparation colorée au carmin, et examinée à un grossissement de 20 diamètres, on voit que la rondelle repose sur une quantité de petits *fragments osseux* (fig. 1), situés entre elle et la dure-mère; ces fragments s'insinuent aussi entre la dure-mère et le bord de l'os récepteur. A un grossissement de 300 diamètres, ces fragments osseux, qui sont déchiquetés à leurs bords où s'insère de la fibrine, et où se montrent beaucoup de globules blancs, présentent une sorte de dissociation en fibrilles homogènes de substance osseuse, et

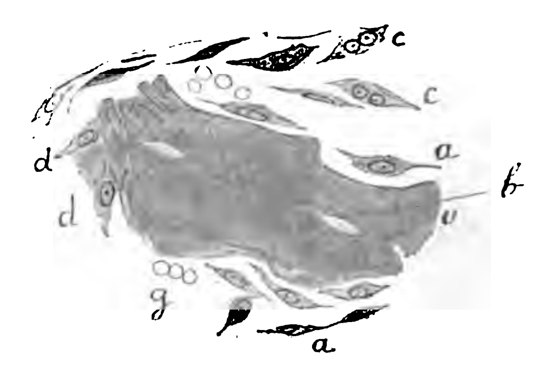


FIG. 2. — Fragment osseux entouré de cellules de tissu conjonctif au 4e jour.

a, cellules de tissu conjonctif à un seul noyau.
b, ostéoplastes vides; *c*, *c*, cellules de tissu conjonctif à deux noyaux; *d*, *d*, cellules de tissu conjonctif logées dans des anfractuosités du fragment osseux; *o*, fragment osseux; *g*, globules rouges (grossissement de 500 diamètres).

dans les fentes ainsi créées s'insinuent des globules rouges et des globules blancs. Les ostéoplastes de ces fragments n'ont pas de noyaux.

Les ostéoplastes de la *rondelle* ne montrent presque pas de noyaux colorables, tandis que l'os vivant périphérique présente des cellules et des noyaux bien colorés dans les ostéoplastes.

Sur une autre préparation colorée par l'hématoxyline et le liquide de van Gieson, avec un grossissement de 500 diamètres, et à l'immersion homogène, on voit que les ostéoplastes des *fragments osseux* ne renferment pas de noyaux colorés, mais seulement des granulations très peu colorées, disposées en un petit filament qui représente les restes de la cellule osseuse.

Autour de ces fragments s'insèrent des fibrilles de fibrine; on y note aussi la présence, ainsi que dans la fibrine, de globules blancs mononucléaires. Mais, au contact de la dure-mère, *existent des cellules de tissu*

conjonctif néoformées, émanant de la dure-mère et qui pénètrent dans la fibrine autour des fragments osseux.

(La figure 2 représente un fragment osseux dans lequel on voit deux ostéoplastes, sans aucune espèce de corps cellulaire, tout à fait vides; ce fragment osseux est entouré de cellules de tissu conjonctif, très allongées, *c*, *c*, avec des prolongements et un noyau ovoïde. Ces cellules se logent dans les anfractuosités du fragment osseux; elles sont maintenues par des filaments de fibrine et il y a aussi des globules rouges libres tout autour du fragment osseux).

Ce tissu conjonctif néoformé existe surtout entre la dure-mère et l'os récepteur, dans les parties éloignées du sillon et en dehors de lui.

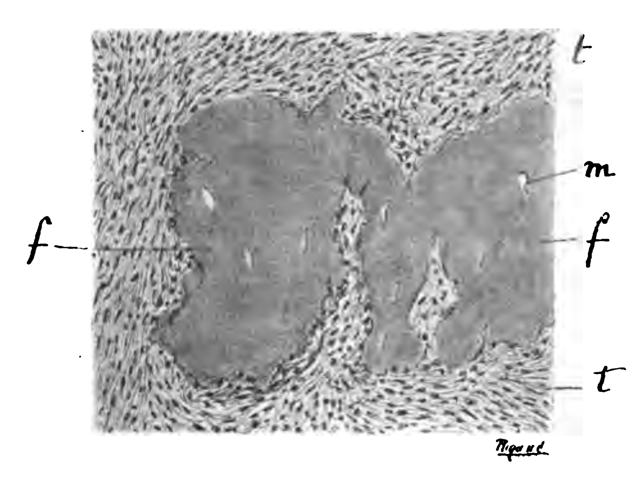


Fig. 3. — Fragments d'os mortifiés entourés de tissu fibreux au 7e jour.

f, *f*, fragments osseux; *m*, *m*, ostéoplastes vides; *t*, tissu conjonctif (grossissement de 200 diamètres).

Sur les pièces d'un autre chien, on note les mêmes phénomènes, et en particulier sur une préparation colorée à l'hématoxyline et au liquide de van Gieson, avec 500 diamètres, on voit dans l'os récepteur, au voisinage du sillon, *des espaces médullaires agrandis* et enflammés qui présentent en certains points des *ostéoblastes* en quantité tout le long des lamelles osseuses anciennes.

Sept jours. — Sur une préparation colorée au picro-carmin et examinée à un faible grossissement (20 diamètres), on voit beaucoup de petits fragments. L'épicrâne montre des faisceaux musculaires adhérant à un tissu conjonctif qui recouvre la rondelle et le sillon périphérique. Les faisceaux musculaires sont dirigés perpendiculairement au tissu fibreux de nouvelle formation qui remplace le péricrâne.

Sur une autre préparation, colorée avec l'hématoxyline et le liquide

de van Gieson, l'examen fait à 500 diamètres, à l'immersion homogène, on voit que la partie superficielle du sillon présente encore de la fibrine fibrillaire, formant des travées minces, aréolaires, avec des globules blancs inclus; mais dans la partie profonde de ce sillon, en se rapprochant de la dure-mère, on ne trouve presque plus que du tissu conjonctif fibrillaire avec des cellules du tissu conjonctif moins grosses que celles notées au 4e jour. Les fragments osseux sont entourés par ce tissu conjonctif (voir fig. 3).

Au-dessous de l'os récepteur, entre lui et la dure-mère, les fragments d'os, encore reconnaissables à leur aspect hyalin, sont entourés de cellules de tissu conjonctif, et ces derniers éléments pénètrent souvent les fragments en formant des *ostéoblastes* à grosses cellules anasto-

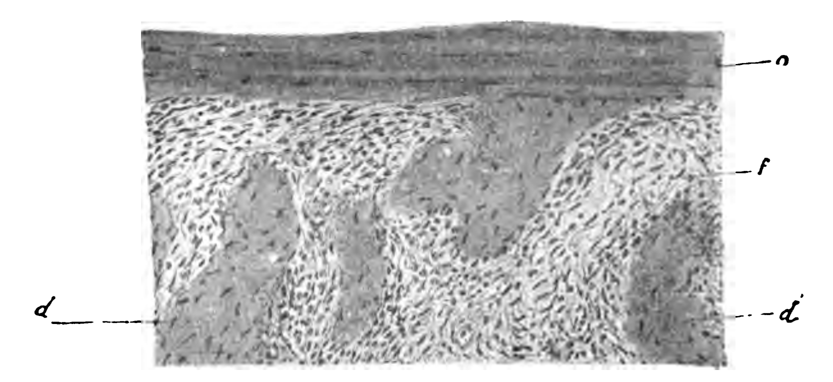


FIG. 4. — Tissu ostéoïde décalcifié développé entre la dure-mère et l'os récepteur au bout de *7 jours*.

o, os récepteur dont les lamelles sont parallèles; *d*. *d*, travées de tissu ostéoïde; *f*, tissu conjonctif très riche en cellules qui deviennent des ostéoplastes du tissu ostéoïde (grossissement de 200 diamètres).

mosées les unes avec les autres (fig. 3). Au contact de l'os récepteur et notamment *entre ce dernier et la dure-mère* on note, dans une certaine étendue, l'existence d'une couche ossiforme nouvelle (fig. 4). Comme cela avait déjà été indiqué au 4e jour, l'os récepteur, près du sillon, montre des espaces médullaires enflammés, contenant du tissu conjonctif avec des cellules volumineuses, et, au niveau des lamelles osseuses anciennes, des couches d'ostéoblastes bien nets, en activité formatrice. Sous le péricrâne, entourant des fragments osseux, existe aussi un tissu conjonctif dont les cellules sont très nombreuses, petites et allongées. Les ostéoplastes de ces fragments ne renferment aucune cellule, mais on y trouve parfois des cellules de tissu conjonctif dans les fentes dont ces fragments sont parcourus.

Le tissu musculaire du péricrâne est strié en long et en travers; les fibres musculaires sont séparées par du tissu conjonctif de nouvelle

formation dans lequel passent des vaisseaux. Le tissu fibreux dans lequel se trouvent les faisceaux musculaires s'insère directement sur l'os ancien (os récepteur), et se continue avec le tissu fibreux qui pénètre dans le sillon. Le tissu fibreux de la partie profonde du sillon est vascularisé.

HUIT JOURS. — Le *sillon*, examiné sur une préparation au carmin, avec un faible grossissement, présente dans toute *son étendue un tissu conjonctif vascularisé*. Il renferme un grand nombre de fragments osseux, surtout dans sa partie profonde. A un fort grossissement (300 diam.)

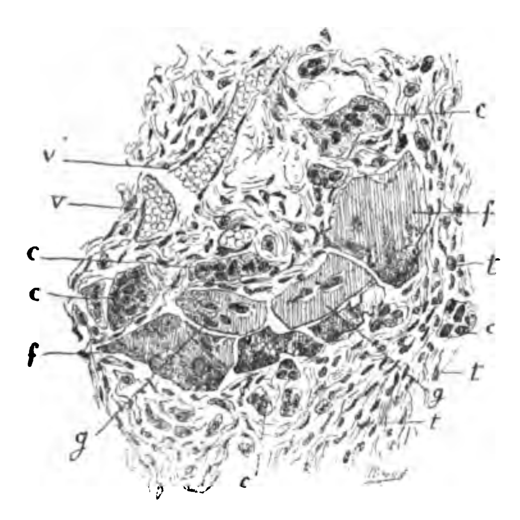


FIG. 5. — Tissu conjonctif vascularisé et cellules géantes entourant des fragments osseux au 8e jour; grossissement de 350 diamètres.

c, *c*, *c*, cellules géantes; *t*, *t*, tissu conjonctif avec ses cellules; *v*, *v*, vaisseaux capillaires de nouvelle formation; *f*. *f*, fragments d'os; *g*, *g*, fragments d'os dont les cavités sont remplies de cellules de nouvelle formation.

sur une préparation colorée à l'hématoxyline et au liquide de van Gieson, on trouve, à la partie profonde du sillon, le tissu conjonctif très complet autour des fragments, avec ses fibrilles, ses cellules de tissu conjonctif et ses vaisseaux capillaires. Ces vaisseaux assez larges, parfois même dilatés, sont remplis de sang.

Sur une préparation au carmin nous trouvons, dans les parties superficielles des pertes de substance, des points où les fragments osseux sont entourés de sang (globules rouges et blancs); mais, dans les parties profondes, quand on se rapproche de la dure-mère et de l'os, ces fragments sont entourés par du tissu fibreux complet, très vascularisé, avec des vaisseaux de nouvelle formation. Ce tissu fibreux est fasciculé avec des fibrilles. Entre la dure-mère et l'os ancien, le *tissu fibreux* de nouvelle formation donne naissance à des bourgeons fibro-vasculaires

qui pénètrent dans les cavités de l'os ancien en produisant des lacunes festonnées.

A la partie profonde du sillon, le tissu conjonctif qui le remplit, creuse des aréoles dans l'os ancien en forme de petites lacunes de Howship, dans lesquelles on trouve en contact avec l'os, des *cellules géantes* (myéloplaxes avec 5, 6 ou 7 noyaux). Il y a aussi des *myéloplaxes* très volumineux, qui dans le tissu nouveau comblant le sillon, entourent et détruisent les fragments d'os. Nous avons vu encore, dans une préparation, des myéloplaxes assez rapprochés de la surface épicrânienne, dans le sillon, attaquant soit l'os ancien, soit les fragments d'os (fig. 5). Dans un point de la partie profonde du sillon, on trouve d'énormes myéloplaxes à 8 ou 10 noyaux, remplissant des lacunes creusées dans les petits fragments osseux. Ces derniers ont des ostéoplastes tout à fait vides. On trouve jusqu'à 7 ou 8 myéloplaxes autour d'un de ces fragments. En ce même point, l'os ancien offre aussi des lacunes de Howship remplis de myéloplaxes et de tissu fibreux. Les grands espaces médullaires de cet os ancien sont, à ce niveau, remplis de moelle adipeuse enflammée avec beaucoup de globules blancs.

Dans la *rondelle*, avec un fort grossissement, on constate, sur une préparation au picro-carmin, que les ostéoplastes sont altérés, comme précédemment. Le tissu cellulo-adipeux, contenu dans les grands espaces médullaires de cette rondelle, ne montre plus de cellules vivantes, et il est réduit à sa charpente fibreuse, parfois imprégnée de globules rouges plus ou moins reconnaissables. A sa limite dans le sillon, la rondelle est pénétrée par du tissu conjonctif et fixée par lui.

L'os récepteur examiné en dehors et même un peu loin du sillon, sous le périoste qui lui adhère, offre à sa surface de petites dépressions où s'engage le tissu enflammé du périoste.

Dix jours. — Sur des préparations dans la glycérine, on constate que la cicatrice du sillon est homogène et fibreuse dans toutes ses parties. Le périoste est reconstitué sous l'aspect d'une membrane fibreuse donnant attache aux faisceaux musculaires qui sont dirigés perpendiculairement à sa surface. Les fragments osseux existent toujours, mais seulement dans la partie profonde, dans le trou de la tige du trépan et entre la dure-mère et l'os. Les fragments du trou de la tige sont réunis par du tissu fibreux vascularisé. Ces fragments d'os font absolument corps avec le tissu conjonctif qui les entoure, et, n'était la transparence — le tissu osseux ayant conservé son mode de coloration spéciale — on ne les distinguerait pas, comme structure, du tissu conjonctif voisin. Ces fragments sont, en effet, pénétrés par des cellules conjonctives de nouvelle formation. Ces cellules paraissent logées parfois dans une véritable cavité limitée et elles s'anastomosent les unes avec les autres.

Douze jours. — Les *préparations d'ensemble* montrent que la partie profonde du sillon est organisée en tissu fibreux pénétré par des faisceaux musculaires. Au-dessous de la rondelle existe partout un tissu

conjonctif complet qui enserre les fragments osseux très nombreux situés entre la rondelle et la dure-mère. Dans le trou de la tige on note également la présence de fragments entourés soit par du tissu conjonctif de nouvelle formation, soit par du sang et de la fibrine; c'est en ce point que le processus réparateur est le moins avancé (fig. 6).

Sur des préparations colorées à l'hématoxyline et à la liqueur de van Gieson, on voit *dans la partie profonde du sillon*, entre la dure-mère et la rondelle (grossissement de 200 à 300 diam.), une formation osseuse nouvelle née aux dépens du tissu conjonctif et se continuant avec les travées fibreuses voisines. Dans plusieurs points des travées fibreuses,

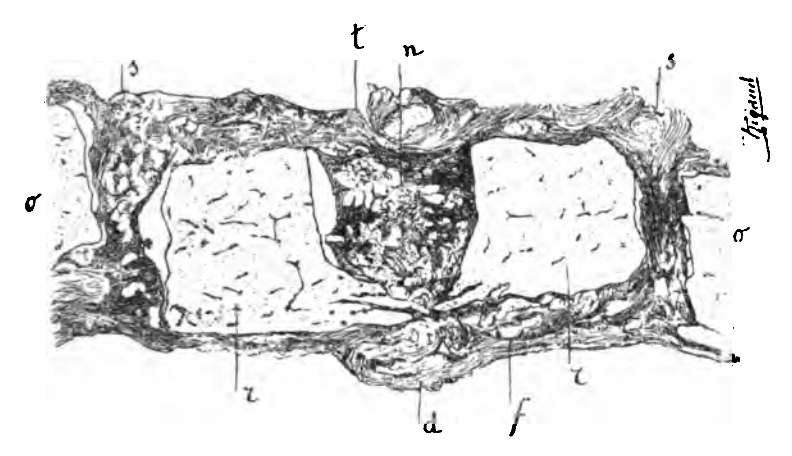


Fig. 6. — Coupe totale de la rondelle et de l'os récepteur au bout de 12 jours; grossissement de 20 diamètres.

t, tissu conjonctif et musculaire au niveau du trou de la tige; *n*, trou de la tige rempli de fragments d'os et de tissu conjonctif; *s*, *s*, sillon rempli également de fragments d'os et de tissu conjonctif *r*, *r*, rondelle; *o*, *o*, os récepteur; *f*, fragments d'os et tissu conjonctif entre la rondelle et la dure-mère ; *d*, dure-mère.

l'ossification débute par la présence d'ostéoplastes nés aux dépens des cellules conjonctives des faisceaux fibreux. Dans ces mêmes points, c'est-à-dire entre la rondelle et la dure-mère, les fragments osseux sont entourés et dissociés par du tissu conjonctif vascularisé, fibrillaire, avec beaucoup de cellules fusiformes assez minces.

Dans l'os récepteur, à sa partie profonde, on constate à une petite distance du sillon, des lames ossiformes de nouvelle formation provenant du tissu conjonctif, présentant l'aspect de petits bourgeons osseux dont la base est adhérente à l'os récepteur et le sommet est dirigé du côté de la dure-mère. Celle-ci est cependant séparée par places de l'os ancien par du sang.

La cicatrice du sillon est complètement fibreuse à sa partie profonde, et les faisceaux sont séparés par de gros vaisseaux dilatés.

La rondelle elle-même présente des cavités vides, sans cellules osseuses. A sa partie profonde, on peut constater des lacunes osseuses qui sont comblées par du tissu fibreux. Sous le périoste, à la surface de l'os, on constate une quantité de petites lacunes de Howship creusées par les vaisseaux et le tissu conjonctif; ces lacunes existent aussi bien sur la

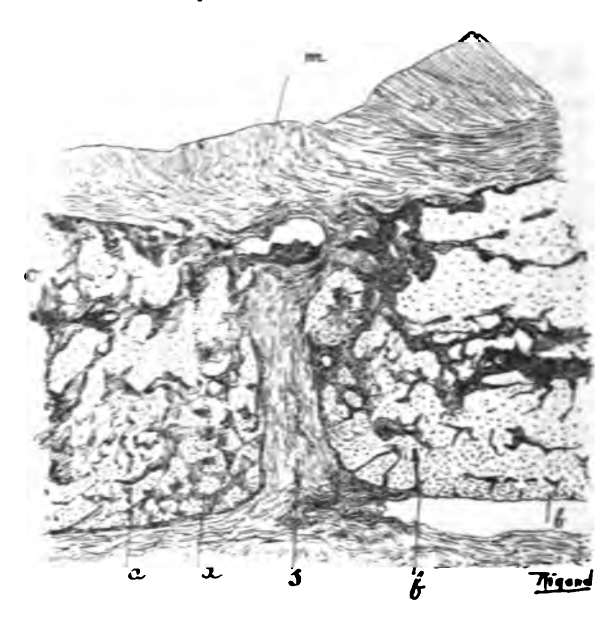


Fig. 7. — Sillon séparant l'os récepteur de la rondelle au bout de 18 jours; grossissement de 35 diamètres.

m, tissu musculaire et fibreux se continuant avec le tissu cellulaire du sillon *s*; *o*, os récepteur; *r*, rondelle : *a*, *a*, tissu ostéoïde nouveau formé entre l'os récepteur et la dure-mère : *b*, *b*, tissu ostéoïde nouveau formé entre la rondelle et la dure-mère (os dure-mérien).

surface de la rondelle qu'au niveau de l'os ancien, de chaque côté du sillon.

Dix-huit jours. — A un faible grossissement, sur une préparation dans la glycérine, on observe une cicatrice très solide. Il y a trois points par lesquels se fait la réunion avec le péricrâne : la partie centrale de la tige et les deux bords de la rondelle. Le tissu musculaire est partout adhérent au tissu conjonctif qui se continue dans l'os. Le tissu conjonctif du péricrâne s'insinue avec des vaisseaux dans l'os récepteur, comme dans la rondelle.

La *cicatrice* du sillon est formée par un tissu conjonctif dense qui se continue avec un tissu conjonctif vasculaire entre les fragments osseux;

ces derniers sont envahis en partie par un tissu ostéoïde nouveau.

La *dure-mère* est adhérente dans une grande étendue à l'os par ce tissu fibreux vascularisé qui a pénétré entre les fragments osseux détachés par le trépan.

Il y a de plus, au *contact de la dure-mère*, une production osseuse nouvelle dont les cavités médullaires sont disposées perpendiculairement à la direction des travées osseuses de l'os récepteur. Comme le montre la figure 7, la surface crânienne présente des faisceaux musculaires très adhérents, et une cicatrice fibreuse, qui occupe le centre de la figure. A la partie profonde de cette cicatrice, qui se continue avec la dure-mère, on a en *a* du tissu ostéoïde remplaçant les fragments d'os. Ce tissu est constitué par des lames étroites, irrégulières, formant un réseau, lames séparées par un tissu conjonctif très vascularisé, riche en éléments cellulaires. Dans les travées ossiformes qui sont hyalines, les corpuscules osseux sont gros, avec des cellules volumineuses de nouvelle formation. Si l'on compare ce tissu ossiforme avec les lamelles anciennes, on constate une différence très grande, parce que les lamelles anciennes présentent une disposition parallèle et contiennent des ostéoplastes petits. Sur la même figure, nous voyons en *b* le tissu osseux nouveau, provenant de la dure-mère.

Là aussi, lorsqu'on examine à un grossissement de *100 diam.*, on voit que l'os nouveau est bien distinct de l'ancien; les cellules osseuses de l'os nouveau sont plus grosses que celles de l'os ancien. Cette ossification de la dure-mère existe non seulement au niveau de la cicatrice du sillon et dans toute l'étendue de la rondelle, mais aussi très loin en dehors du sillon, au-dessous de l'os récepteur, entre lui et la dure-mère. L'os ancien se distingue donc très nettement de l'os nouveau, car ce dernier possède un système de vaisseaux qui pénètrent perpendiculairement à la direction des lamelles de l'os ancien. Ce dernier est aussi pénétré par des vaisseaux volumineux et de espaces médullaires agrandis sous le périoste épicrânien.

Sur des préparations colorées avec l'hématoxyline et la liqueur de van Gieson, et examinées à *un grossissement de 300 diam.*, on constate que les petits fragments osseux sont, à leurs bords, tapissés par des ostéoblastes et qu'il s'y fait une ossification nouvelle. Les espaces médullaires sontremplis de tissu fibreux d'où se détachent les ostéoblastes. L'os dure-mérien est en pleine activité formatrice.

Sous le périoste il y a aussi des lamelles osseuses nouvelles. On y rencontre en même temps des espaces superficiels de l'os agrandis, pénétrés par du tissu conjonctif périostal, et présentant des cellules géantes en assez grande quantité. Cette disposition existe à la surface de l'os récepteur autour du sillon et dans le sillon lui-même. Tout le long du sillon, rempli par la cicatrice, l'os ancien présente des lacunes de Howship où l'on voit des cellules géantes et du tissu conjonctif fibrillaire. La même chose a lieu dans la *rondelle*, dont les cavités sont rem-

plies par du tissu fibreux au niveau de la cicatrice. Les ostéoplastes de cette rondelle ne renferment plus de cellules colorables. La surface externe de la rondelle, en contact avec le périoste fibreux reformé, est percée de lacunes de Howship comblées par du tissu fibreux, et présentant aussi des cellules géantes.

VINGT-SIX JOURS. — A un faible grossissement, les coupes conservées dans la glycérine, et passant au milieu même de la rondelle, montrent que celle-ci est divisée en deux parties. En effet, le trou de la tige se continue jusqu'au niveau de la dure-mère, et profondément il aboutit à l'os dure-mérien. Ce tissu ostéoïde, dure-mérien, très abondant à la

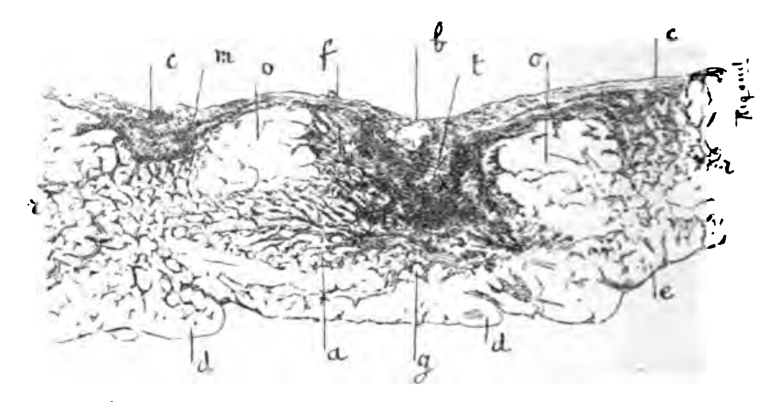


FIG. 8. — Coupe d'ensemble à un grossissement de 20 diamètres, montrant la disposition de l'os nouveau, au dessous et autour de la rondelle et dans le sillon (26 jours).

t, trou de la tige rempli de tissu conjonctif ; *b*, *c*, *c*, surface crânienne recouverte de tissu conjonctif et par places de muscles *m*; *n*, sillon ; *g*, tissu ostéoïde à la partie inférieure du trou de la tige se continuant en éventail *a*, par des travées ostéoïdes jusqu'à la base des sillons qui sont également remplis de tissu ostéoïde ; *d*, *d*, *e*, tissu ostéoïde dure-mérien ; *o*, *o*, deux fragments de la rondelle ; *r*, *r*, os récepteur ; *f*, tissu ostéoïde au pourtour des fragments de la rondelle.

partie profonde du trou de la tige, se continue de chaque côté, au-dessous des deux segments de la rondelle, avec le tissu ostéoïde qui remplit le sillon situé entre l'os récepteur et la rondelle. A la partie profonde de ce sillon, on a donc un tissu ostéoïde complet avec de la moelle fibreuse et des travées osseuses en continuité directe avec l'os dure-mérien. A la surface de la rondelle, le tissu musculaire fait corps avec le périoste qui adhère complètement à l'os ancien et à la rondelle. Les faisceaux musculaires pénètrent dans le sillon, ainsi que dans le trou de la tige.

Lorsqu'on examine la disposition du tissu ostéoïde nouveau qui se trouve à la partie profonde du trou de la tige, on voit qu'il se dirige

latéralement, de chaque côté en éventail, pour rejoindre le tissu ostéoïde du sillon (voyez la figure 8 dessinée à un grossissement de 15 diamètres). La figure 9 montre à un grossissement un peu plus fort (30 diam.) la disposition du trou médian de la tige avec le tissu musculaire, le périoste et le tissu fibreux de la surface de la rondelle, tissus qui pénètrent dans l'intérieur de la perte de substance. Les restes de la rondelle *aa*, qui sont privés de vie, sont entourés latéralement et dans leur profondeur, d'un tissu ostéoïde nouveau *n*. Une portion de ce tissu ostéoïde provenant du tissu fibreux entourant les fragments osseux se

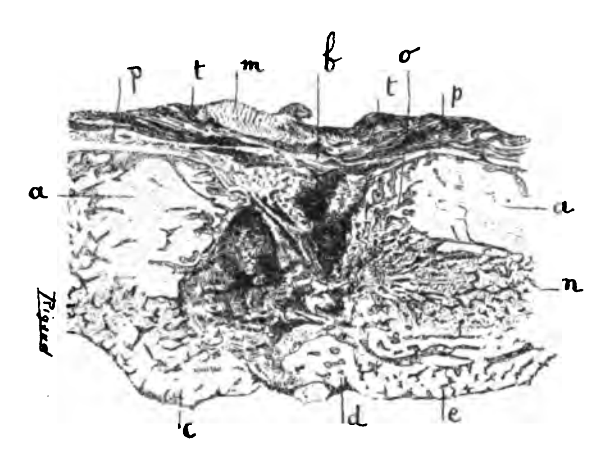


Fig. 9. — Dessin d'une autre coupe de la même pièce au niveau du trou de la rondelle (26 jours), grossissement de 30 diamètres, montrant les deux fragments de la rondelle et l'os nouveau qui s'est formé entre ces deux fragments et au-dessous de la rondelle.

a, *a*, les deux fragments de la rondelle; *p*, *p*, périoste; *t*, *t*, tissu conjonctif *m*, tissu musculaire recouvrant la surface externe de la rondelle; *b*, trou de la tige comblé par du tissu conjonctif; *o*, tissu ostéoïde dans le trou de la tige; *c*, *d*, *e*, tissu ostéoïde dure-mérien; *n*, tissu ostéoïde développé au-dessous de la rondelle, entre elle et l'os dure-mérien.

trouve immédiatement au-dessous de la rondelle, tandis que profondément, au contact de la dure-mère, il existe un tissu ostéoïde nouveau *c*, *d*, *e*, formé aux dépens de la dure-mère elle-même. La cicatrice totale est donc composée de trois plans : 1° périoste et os récepteur, rondelle et son pourtour; 2° tissu ostéoïde occupant la partie profonde de la cicatrice, le sillon et la base de la rondelle ; 3° tissu osseux dure-mérien. Ces trois plans sont assez distincts, surtout à l'examen des préparations à un faible grossissement.

Les *espaces médullaires* du diploé de l'os récepteur sont agrandis et présentent une formation nouvelle de tissu ostéoïde en contact avec les lamelles anciennes.

A un plus fort grossissement (2 à 300 diam.), coloration avec l'hématoxyline et la liqueur de van Gieson, dans la partie inférieure de la cicatrice du trou central, on voit encore des fragments mortifiés, entourés de tissu fibreux et de cellules géantes. Le *tissu osseux nouveau* qui se trouve au-dessous de la rondelle présente un tissu cellulaire vascularisé dans les cavités médullaires et des ostéoblastes en quantité tout le long des travées osseuses. Il y a aussi le long de ces travées quelques cellules géantes. Les travées osseuses de nouvelle formation constituent un réseau anastomotique continu, ayant à peu près la même étendue que les espaces médullaires et qui se continue sans interruption avec le tissu ossiforme analogue de la cicatrice du sillon. Dans ces travées, les ostéoplastes sont volumineux, pourvus de cellules osseuses bien nettes.

L'os formé aux dépens de la dure-mère est constitué sur le même modèle; mais ses espaces médullaires sont généralement plus étroits. Les vaisseaux dure-mériens le pénètrent verticalement; c'est précisément la direction de ces vaisseaux et des travées osseuses qui indique leur origine dure-mérienne. Sur une préparation, colorée de la même manière que précédemment et à 200 diamètres, on voit sur les bords de l'os récepteur, au niveau du sillon et aussi de la rondelle contiguë, ainsi que sous le périoste, des lacunes de Howship comblées par du tissu conjonctif avec ou sans cellules géantes.

Trente-cinq jours. — A un faible grossissement, les préparation d'ensemble des portions coupées n'ont pas montré de traces de la rondelle; les coupes ont porté en dehors de cette dernière. Nous avons une cicatrice assez étendue dans laquelle il n'y avait plus de fragments osseux, cicatrice constituée par un tissu osseux continu, à travées anastomosées, dans laquelle pénétraient en partie les fibres musculaires. L'épaisseur de cette cicatrice osseuse était beaucoup moindre que celle de l'os voisin, et la dépression superficielle était comblée en partie par le tissu musculaire. Dans une autre coupe, nous avons vu au-dessous de la cicatrice et à ses bords un tissu *osseux dure-mérien* tout à fait remarquable et épais, se différenciant très nettement de l'os récepteur par la direction de ses travées et de ses vaisseaux. A un plus fort grossissement, les travées de nouvelle formation présentent un tissu médullaire fibreux.

Trois mois. — La *rondelle*, vue à un très faible grossissement (20 diam.), est très atrophiée et entourée partout, sauf à sa partie profonde, par du tissu musculaire condensé. Cette rondelle (fig. 10) a une forme conoïde; son extrémité effilée est tournée du côté de la surface, tandis que sa base repose sur la dure-mère. Avec un grossissement de 200 diamètres, sur des préparations conservées dans la glycérine, on constate que les faisceaux musculaires contenus dans le sillon sont tassés les uns contre les autres, séparés seulement les uns des autres par du tissu fibreux. Ils sont tantôt nettement striés en travers avec leurs stries normales en même temps qu'ils sont striés en long. Tantôt ils présen-

tent des stries transversales plus distantes. Ces fibres musculaires sont unies de chaque côté soit à la rondelle, soit à l'os récepteur par du tissu fibreux dense, fibrillaire. A la partie inférieure du sillon, les faisceaux musculaires s'insèrent sur la dure-mère épaissie.

Du côté de l'os récepteur, il existe dans la cicatrice d'anciennes lacunes osseuses comblées par de l'os nouveau. A la partie profonde de cet os récepteur, on voit aussi des lamelles osseuses de nouvelle formation dont la direction est différente de celle des lamelles anciennes et qui proviennent d'une ossification nouvelle aux dépens de la dure-mère.

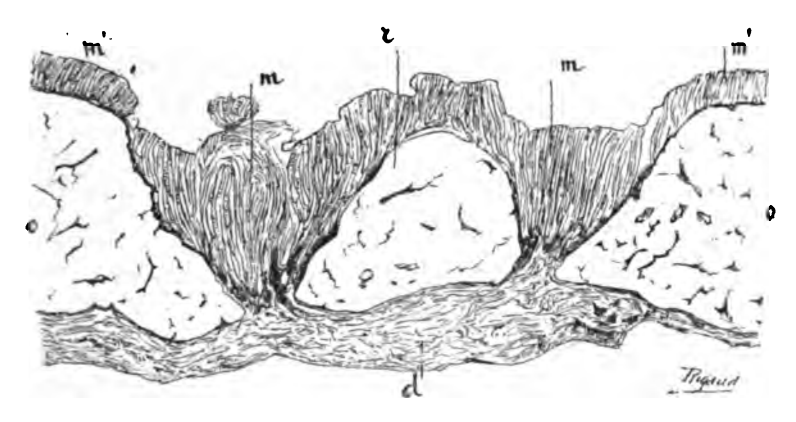


Fig. 10. — Coupe d'ensemble montrant la rondelle et l'os récepteur au bout de *3 mois :* grossissement de 20 diamètres.

r, rondelle réduite au tiers environ de son volume ; *mm*, tissu musculaire et fibreux qui remplit le sillon ; *m'*, *m'*, tissu conjonctif et musculaire recouvrant l'os récepteur *o*, *o* ; *d*, dure-mère.

La *rondelle* présente à ses bords, du côté des sillons, de petites échancrures ou lacunes de Howship qui sont remplies par de l'os de nouvelle formation et qui donnent implantation au tissu fibreux situé entre l'os et les muscles; cet os nouveau ne pénètre pas dans les lamelles de la rondelle.

Dans une partie de cette rondelle, qui est bien isolée de partout, on voit que sa disposition lamellaire est très bien conservée; les ostéoplastes sont vides, petits en général; en certains points cependant ils sont agrandis ; les cellules n'y sont pas nettes et il n'y a pas de noyaux. Les cavités médullaires de la rondelle ne renferment que des vaisseaux anciens.

A la partie profonde de la rondelle, il n'y a pas de couche ossiforme complète. Il existe cependant sur plusieurs coupes un pont osseux entre la rondelle et l'os récepteur, de même qu'entre la rondelle et la dure-mère.

Les faisceaux musculaires, dont il a été parlé antérieurement, ont toujours leur sarcolemme, avec des cellules plus nombreuses qu'à l'état normal.

L'animal sur lequel ces préparations ont été prises était une chienne de quatre à cinq ans.

Six mois. — Sur des coupes qui passent au milieu de la région opérée, on note tout d'abord que la surface du crâne est déprimée. La dure-mère est adhérente dans toute cette région ; mais à côté elle se détache et reste isolée de l'os. Sur une surface de section, on voit que

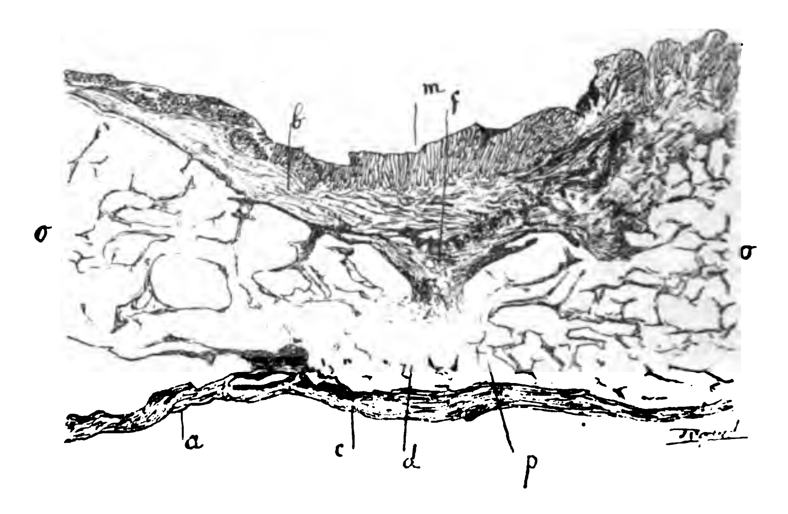


Fig. 11. — Coupe d'ensemble de la réparation osseuse au bout de 6 mois ; grossissement de 20 diamètres.

m, tissu musculaire implanté sur un tissu fibreux *b* ; *f*, vestige du trou de la tige ; *o*, *o*, os récepteur ; *p*, *d*, os nouveau uni à l'os récepteur ; *d*. os dure-mérien ; *c*, dure-mère adhérente au niveau de la réparation ; *a*, dure-mère qui s'isole de l'os récepteur.

l'os est très aminci. Il n'y a pas trace des deux cicatrices entre la rondelle et l'os ancien, ni de dépression due à la tige du trépan ; il n'y a qu'une dépression centrale (fig. 11).

Lorsqu'on examine, à un faible grossissement, les préparations depuis la surface externe du crâne jusqu'à la dure-mère, on voit une couche de muscles, très épaisse, dont les faisceaux sont perpendiculaires à la surface, et qui adhère très intimement à du tissu conjonctif qui forme une zone épaisse entre la couche musculaire et la surface externe du crâne. Cet os, assez mince au niveau de la cicatrice, présente des canaux de Havers étroits, partant de la surface et irrigués par des vaisseaux qui viennent du péricrâne nouveau. Ces vaisseaux se continuent avec ceux de la dure-mère qui est là absolument adhérente à l'os. De

chaque côté de cette cicatrice, la dure-mère se détache et n'adhère plus. Dans la partie centrale de la cicatrice, il y a une espèce d'entonnoir de tissu fibreux qui pénètre assez profondément au milieu de l'os nouveau. En effet, dans la partie centrale, amincie de la cicatrice osseuse, on a un tissu osseux assez compact, avec des ostéoplastes vivants, possédant de petites cellules. Ce tissu osseux, qui paraît être d'origine dure-mérienne, se continue de chaque côté avec les travées de l'os récepteur.

Avec un plus fort grossissement, on constate que, dans la partie osseuse de nouvelle formation adhérente à la dure-mère, il y a des ostéoplastes avec leurs petites cellules osseuses. Dans certaines coupes, on trouve entre la dure-mère et l'os, assez loin de la partie cicatrisée, des amas de fragments osseux qui sont entourés de tissu conjonctif nouveau. Ces fragments examinés à un fort grossissement sont très petits; leurs ostéoplastes sont agrandis et vides. Ils présentent des fendillements dans leur tissu ; très peu de tissu conjonctif pénètre dans ces fendillements.

Lorsqu'on examine avec un fort grossissement la surface externe de l'os au niveau de la cicatrice après avoir essayé d'enlever par dissociation la couche musculo-fibreuse, on voit que cette couche est extrêmement adhérente, et on arrive à dissocier des fibres musculaires striées, implantées isolément sur le tissu fibreux qui couvre l'os. A ce niveau, l'os présente souvent des dépressions comblées par du tissu conjonctif fibreux, dense, par où des capillaires pénètrent dans l'os. En résumé, il n'y a plus trace de la rondelle.

B) Lapin. — Nous avons examiné sur le lapin le processus de la réimplantation de la rondelle crânienne au bout de 6, 12 et 18 jours.

Six jours. — A un faible grossissement, la rondelle est mince, incomplète, entourée de fragments osseux.

A un plus fort grossissement (2 à 300 diam.), les fragments isolés sont entourés partout par un tissu conjonctif bien formé, vascularisé, qui pénètre entre les fentes de ces fragments et qui entoure complètement la rondelle. Les cellules de ce tissu conjonctif sont très nombreuses, anastomosées, généralement petites, minces; on y distingue des vaisseaux capillaires nouveaux. Aux bords des fragments on voit quelques cellules plus grosses, à un seul noyau.

Dans les petits fragments les ostéoplastes sont vides. Il en est de même dans la plupart des lamelles osseuses de la rondelle, tandis que dans d'autres parties de la rondelle on voit encore des cellules osseuses atrophiées et allongées. Partout, les bords des lamelles de la rondelle sont entourés de tissu conjonctif nouveau ayant pénétré dans les espaces médullaires de cette rondelle. Au bord de l'os récepteur, entre lui et la rondelle, il y a une accumulation de cellules lymphatiques au milieu de fibrine, avec quelques globules rouges libres et une ébauche de tissu conjonctif.

Les espaces médullaires de l'os récepteur montrent les signes d'une irritation très manifeste; on voit, en particulier, beaucoup de leucocytes dans les espaces primitivement remplis de graisse et autour des vésicules adipeuses.

La dure-mère est irritée. Entre l'os et la dure-mère, il y a un tissu conjonctif de nouvelle formation où l'on voit aussi quelques fragments d'os. Ce tissu conjonctif, rempli de leucocytes, est vascularisé.

Douze jours. — Les préparations d'ensemble, à un faible grossissement (20 diam.), montrent que la rondelle est séparée de l'os récepteur par un sillon qui présente des aspects variables suivant les points. Tantôt, en effet, on y voit quelques fragments d'os, tantôt un tissu qui paraît homogène et fibreux. La partie profonde de la rondelle est unie intimement avec la dure-mère.

Avec un plus fort grossissement (100 à 300 diam.), la cicatrice du sillon, dans lequel il existe des *fragments osseux*, montre un tissu fibreux, riche en cellules, en fibres et en vaisseaux, tissu qui entoure de toutes parts les fragments dissociés et dont les fentes sont pénétrées par les éléments voisins. Les *ostéoplastes* de ces fragments sont vides, ainsi que les ostéoplastes de la rondelle. Les espaces médullaires de la *rondelle* au niveau de ce sillon sont remplis d'éléments conjonctifs qui y végètent. De même, les espaces médullaires de l'os récepteur, à ce niveau, sont enflammés et pénétrés par le tissu conjonctif de la cicatrice. Sous le périoste en ce point, il y a quelques fragments osseux, également entourés de tissu conjonctif. Entre la rondelle et la dure-mère, le tissu conjonctif est, par places, imprégné de sang.

Auprès du sillon, entre la dure-mère et l'os récepteur, il existe des travées ossiformes minces, anastomosées entre elles et unies à cet os. Dans le sillon, à la surface, on voit un paquet de fibres musculaires avec leur striation normale, disposées en faisceaux minces et entourées de tissu conjonctif enflammé.

Dix-huit jours. — A un grossissement de 20 diamètres les coupes d'ensemble montrent sous le périoste des fragments d'os en assez grande quantité. Ces fragments sont entourés par du tissu fibreux dense.

Dans la cicatrice, avec un grossissement de 300 diamètres, on trouve encore des fragments osseux; mais la section irrégulière de l'os récepteur est, par places, recouverte par une couche mince d'os nouveau. Cet os nouveau se caractérise par le volume de ses ostéoplastes, qui sont très gros, par les ostéoblastes qui sont à son pourtour, tandis que les lamelles anciennes coupées, par la cicatrice, ont une direction parallèle entre elles et opposée à l'encroûtement osseux nouveau qui les recouvre et qui est uni à elles.

La même ossification nouvelle se remarque dans les grandes cavités du diploé de l'os récepteur. Au-dessous de l'os récepteur, entre lui et la dure-mère, est une couche ossiforme de nouvelle formation.

Dans le sillon, dont la partie centrale est occupée par du tissu fibreux vascularisé, le bord de l'os est, dans toute son étendue, recouvert d'une couche ossiforme.

Dans d'autres préparations, colorées à l'hématoxyline et la liqueur de van Gieson, au bord de la cicatrice, ce tissu osseux nouveau forme de véritables travées. Ce réseau mince, transparent, avec de grosses cellules osseuses, est entouré de tissu fibreux. Là aussi, entre le périoste et l'os récepteur, des travées osseuses nouvelles, bien nettes, forment un réseau au milieu de tissu fibreux. Entre la rondelle et l'os récepteur, nous voyons un état encore bien plus avancé, comme ossification, avec des travées irrégulièrement disposées, sans lamelles visibles, pourvues de gros ostéoplastes, avec du tissu médullaire fibreux, vascularisé. De chaque côté, l'os ancien apparaît avec ses lamelles parallèles. On ne voit pas de cellules géantes.

Un tissu osseux en forme de réseau existe aussi, assez abondant, entre la dure-mère et l'os, en dehors de la cicatrice ossiforme organisée que nous venons de décrire, véritable exostose sous-dure-mérienne, répondant d'ailleurs à une saillie osseuse de la rondelle constatée macroscopiquement. Dans tout ce processus, nous n'avons pas rencontré de cellules géantes, contrairement à ce qui avait été noté chez le chien.

D'après les observations histologiques que nous venons de relater, on peut se faire une idée exacte des phénomènes de la cicatrisation, de la réunion par du tissu conjonctif et ostéoïde de l'os récepteur avec la dure-mère et avec la rondelle du trépan réimplantée, et de la résorption graduelle de celle-ci. C'est ce que nous allons exposer brièvement.

Lorsque, après avoir détaché la rondelle avec la scie du trépan, on la réimplante à la place même qu'elle occupait, elle repose sur un lit de fragments osseux microscopiques, véritable poussière d'os agglutinée par du sang. Cette couche de sang et de fragments osseux comble l'espace situé entre la dure-mère et la rondelle, le sillon qui sépare cette dernière de l'os récepteur, et elle s'infuse entre l'os récepteur et la dure-mère, de même qu'elle remplit le trou creusé par la tige du trépan au centre de la rondelle.

Nous aurons donc à relater successivement :

1° Ce qui se passe dans cette couche de sang et de fragments osseux;

2° Ce qu'on observe aux bords du sillon entre l'os récepteur et la rondelle;

3° Entre la dure-mère d'une part, l'os récepteur et la rondelle d'autre part;

4° Entre la couche fibro-musculaire jouant le rôle de périoste d'une part, et l'os récepteur, la rondelle et sa dépression centrale d'autre part.

1° La *poussière osseuse* entourée d'abord de sang liquide est bientôt fixée par une coagulation de la fibrine, qui retient dans ses mailles des globules rouges et des globules blancs. Mais au bout de 2 ou 3 jours déjà cette fibrine est pénétrée

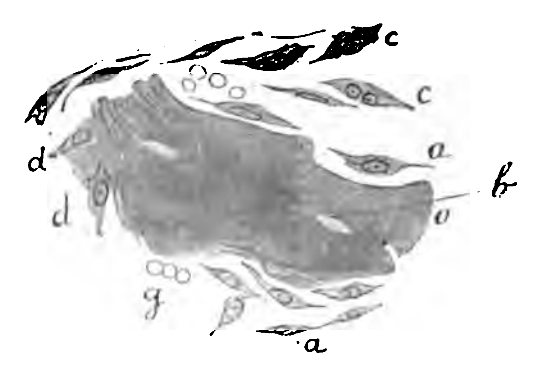


Fig. 12. — Fragment osseux entouré de cellules de tissu conjonctif au 4e jour. *a*, cellules de tissu conjonctif à un seul noyau.

b, ostéoplastes vides; *c*, *c*, cellules de tissu conjonctif à deux noyaux; *d*, *d*, cellules de tissu conjonctif logées dans des anfractuosités du fragment osseux; *o*, fragment osseux; *g*, globules rouges (grossissement de 500 diamètres).

par des cellules de tissu conjonctif multipliées et hypertrophiées, qui partent du tissu conjonctif le plus proche, c'est-à-dire de la dure-mère et du tissu conjonctif des cavités médullaires de l'os récepteur. Au bout de 4 jours déjà, comme le montre la figure 12, on voit de grandes cellules de tissu conjonctif qui entourent, par places, les fragments osseux dont les ostéoplastes sont vides de cellules vivantes. Les bords de ces fragments sont déchiquetés, irrégulièrement rompus, avec des encoches; sur ces bords viennent s'accoler, s'aplatir les cellules conjonctives qui se logent aussi dans les fentes osseuses, et qui peuvent même pénétrer dans quelques cavités osseuses agrandies. Mais ce processus de formation nouvelle de cellules conjonctives n'est pas général: on ne l'ob-

serve d'abord que dans les parties profondes du sillon, et entre la dure-mère et l'os récepteur; les portions superficielles du sillon, le trou produit par la tige ne présentent encore que de la fibrine et des éléments du sang autour des fragments osseux. On peut même observer cet état au bout de huit jours dans les parties superficielles du sillon circulaire et dans le trou de la tige.

C'est, en effet, une donnée générale sans exception, que la

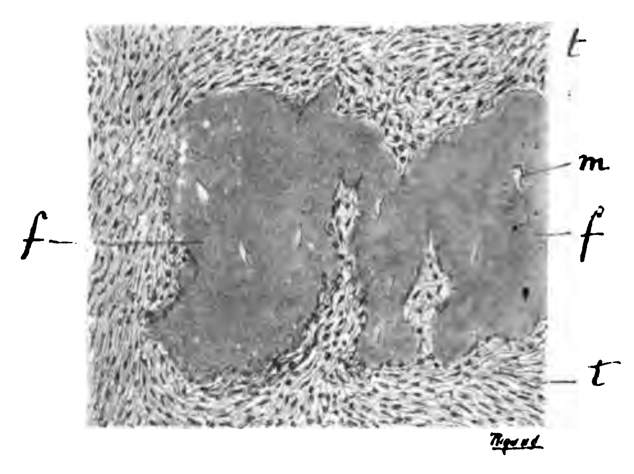


Fig. 13. — Fragments d'os mortifiés entourés de tissu fibreux au 7e jour.

f, *f*, fragments osseux; *m*, *m*, ostéoplastes vides; *t*, tissu conjonctif (grossissement de 200 diamètres).

réparation cicatricielle débute toujours, et présente son plein développement dans la partie profonde du sillon rapprochée de la dure-mère, et surtout entre cette membrane et l'os récepteur.

L'organisation du tissu conjonctif situé entre les fragments osseux, sa vascularisation, la formation de fibrilles se poursuivent les jours suivants, de telle sorte que le 7e et le 8e jour, les fragments sont entourés d'un tissu résistant, fibreux, très riche en cellules allongées, anastomosées, pourvues de noyaux ovoïdes; on y constate aussi l'existence de vaisseaux capillaires volumineux remplis de sang vivant, en circulation (voir la figure 13).

Les fragments osseux sont mortifiés avec leurs ostéoplastes vides et agrandis ; des fentes existent souvent entre leurs lamelles dissociées. Ces fragments sont solidement incrustés dans ce tissu conjonctif nouveau qui pénètre entre leurs fentes, et dont les cellules se logent parfois dans l'intérieur des ostéoplastes voisins de la surface des fragments.

Souvent, autour des fragments, entre eux et le tissu conjonctif, à partir du 8e jour et les jours suivants, on rencontre des îlots de cellules géantes possédant de trois à dix gros noyaux ovoïdes et un protoplasma granuleux. Nous les avons représentées dans la figure 5, où l'on voit plusieurs fragments osseux, leur entourage de cellules géantes assez nombreuses, et le tissu conjonctif périphérique très riche en cellules et en gros capillaires pleins de sang. Le rôle des cellules géantes (myéloplaxes) est de hâter la destruction, la résorption des fragments d'os[1].

En même temps que ce processus de destruction des fragments mortifiés, le tissu conjonctif qui les entoure est bientôt le siège de travées de tissu ostéoïde de nouvelle formation. Des travées fibreuses, minces d'abord, apparaissent incrustées de sels calcaires et hyalines ; les cellules de tissu conjonctif, qui y sont contenues, s'entourent d'une cavité qui les sépare de la partie incrustée de sels calcaires, et ainsi se font des travées de tissu ostéoïde, dont les cellules osseuses ne sont autres que des cellules de tissu conjonctif emprisonnées par la calcification. D'autres fois, ce sont des ostéoblastes qui servent d'intermédiaire entre les cellules conjonctives et les ostéoplastes. On voit, par exemple, une travée ostéoïde dont les bords sont entourés d'ostéoblastes en forme de pseudo-épithélium ou de forme irrégulière, et qui s'entourent partiellement de calcaire pour devenir des cellules osseuses. Les travées de ce tissu ostéoïde constituent un réseau entre les mailles duquel existe du tissu conjonctif vascularisé. Cette ébauche d'os peut se montrer aussi autour des fragments osseux anciens et mortifiés.

1. L'un de nous a déjà insisté sur ce rôle des cellules géantes à propos des expériences de M. Berezowsky sur l'ossification aux dépens de la dure-mère dans la réparation de l'os trépané chez le lapin (*Académie de médecine*).

2° *Bords du sillon.* — Le sillon contient des fragments osseux entourés d'abord de sang, puis de tissu conjonctif qui devient ostéoïde, ainsi que nous venons de le voir ; mais nous devons étudier ce qui se passe à ses bords, c'est-à-dire en dehors du côté de l'os récepteur, en dedans le long de la rondelle.

L'os *récepteur* présente des lamelles en partie cassées, fragmentées, et des espaces médullaires ouverts. Tout est d'abord rempli de sang et de fibrine coagulée ; mais du 3ᵉ au 4ᵉ jour les cellules des cavités médullaires se sont hypertrophiées et multipliées. Les espaces médullaires très larges appartenant au diploë, et situés profondément, présentent des phénomènes de réparation plus avancés et plus marqués qu'à la surface périostale de l'os. On y voit, en effet, dès le 8ᵉ jour, des travées ostéoïdes qui se forment le long des lamelles préexistantes. Les ostéoplastes de ces travées ostéoïdes naissent, soit aux dépens de cellules conjonctives voisines, soit aux dépens d'ostéoblastes. C'est d'ailleurs, en somme, le même processus puisque les ostéoblastes dérivent des cellules conjonctives de la moelle osseuse. Cette ossification se continue les jours suivants, c'est-à-dire du 15ᵉ au 20ᵉ jour dans le tissu conjonctif de nouvelle formation du sillon, surtout dans ses parties profondes au voisinage de la dure-mère. Au 26ᵉ jour, nous avons constaté du tissu ostéoïde disposé en travées, se continuant avec le bord de l'os ancien jusqu'à sa surface externe.

Comme partout où apparaît ce tissu ostéoïde, ses travées contiennent des cellules osseuses assez volumineuses, dont le noyau est plus gros que celui des ostéoplastes de l'os récepteur. Les travées elles-mêmes sont anhystes, disposées en réseau, sans apparence de lamelles, tandis que l'os récepteur offre des lamelles bien nettes, parallèles à sa surface.

Entre les travées ostéoïdes on a un tissu conjonctif vascularisé, renfermant beaucoup de cellules fusiformes, à noyau allongé ou discoïde. La disposition des travées réticulées du tissu ostéoïde, sa structure, ses cellules osseuses sont donc très faciles à distinguer des lamelles anciennes de l'os récepteur.

Dans le sillon, au niveau de la rondelle du trépan, on observe dans les trois premiers jours du sang et de la fibrine autour des fragments osseux, puis un envahissement par des cellules de tissu conjonctif. Au 8[e] jour, l'os de la rondelle montre à son bord des échancrures remplies, soit de tissu conjonctif, soit de cellules géantes développées dans le tissu conjonctif, et accolées aux bords de la rondelle qui est ainsi mangée partiellement dans ces lacunes de Howship. L'os ancien de la rondelle, dont les lamelles ont conservé la dis-

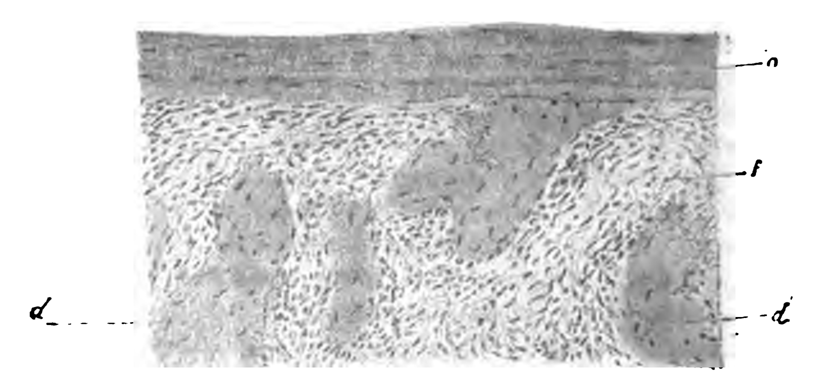


FIG. 14. — Tissu ostéoïde décalcifié développé entre la dure-mère et l'os récepteur au bout de *7 jours*.

o, os récepteur dont les lamelles sont parallèles; *d. d*, travées de tissu ostéoïde; *f*, tissu conjonctif très riche en cellules qui deviennent des ostéoplastes du tissu ostéoïde (grossissement de 200 diamètres).

position originelle, ne montre dans les espaces médullaires que des cellules médullaires mortifiées, sans noyaux colorables et des fibrilles. Les cellules contenues dans les ostéoplastes ont disparu ou sont réduites à quelques grains arrondis ou disposés en série linéaire.

3° Le processus de réparation est généralement plus avancé *auprès de la dure-mère* que partout ailleurs.

Entre la dure-mère et l'os récepteur, de même que dans la partie profonde du sillon, et entre la dure-mère et la rondelle, il se fait assez vite un tissu conjonctif nouveau dans lequel apparaissent les premiers phénomènes de l'ossification. Déjà en effet au bout de 7 jours, ainsi que le montre la figure 14, on peut voir un tissu ostéoïde *d*, qui relie à la dure-

mère la lame la plus interne de l'os récepteur *o*. Il est à remarquer que ce tissu ostéoïde précoce se montre d'abord, non à l'extrémité profonde du sillon, mais en dehors de lui en un point distant du sillon et moins traumatisé, moins enflammé que lui. Le tissu ostéoïde représenté dans la figure 14 se forme aux dépens du tissu conjonctif; les travées minces incrustées de sels calcaires *d*, *d*, sont disposées en un réseau qui s'implante sur la lamelle périphérique *o* de l'os ancien, et fait corps avec lui. Souvent on voit une travée ossiforme qui borde la lamelle de l'os ancien; mais ces travées ossiformes présentent leurs cellules osseuses dirigées en général perpendiculairement à la direction des lamelles *o* de l'os récepteur; elles n'offrent pas de disposition lamelliforme et leur tissu calcifié est homogène.

Cette disposition des travées ossiformes s'explique facilement :

Le tissu conjonctif nouveau part, en effet, de la dure-mère dont il est une émanation directe. Des vaisseaux fournis par la dure-mère le pénètrent et s'élèvent de cette membrane perpendiculairement à l'os récepteur. La direction de ces vaisseaux et des fibrilles de tissu conjonctif détermine celle des travées ossiformes au début de la calcification.

Bientôt ce processus d'ossification s'étend jusqu'au bord externe du sillon; le bord interne de ce même sillon qui confine à la rondelle est lui-même le siège d'un tissu ostéoïde analogue dans toute sa partie adhérente à la dure-mère; enfin, il se produit un tissu ostéoïde de même structure au-dessous de la rondelle, entre elle et la dure-mère.

C'est ainsi qu'on peut voir, dix-huit jours après la trépanation, un tissu ostéoïde déjà considérable au-dessous de l'os récepteur et de la virole, entre ces deux parties de l'os ancien et la dure-mère. La figure 15, dessinée à un grossissement de 30 diamètres, montre en *a*, *a*, les travées ossiformes entre la dure-mère et l'os récepteur *o*; en *b*, *b*, les mêmes travées entre la rondelle *r* et la dure-mère. Chose remarquable, le sillon *s* tracé par le trépan n'est pas ossifié; il est resté fibreux. Son tissu fibreux se continue avec un tissu fibreux nouveau périostique où s'implantent les muscles *m*, d'une

part, et avec la dure-mère, d'autre part, ce sillon fibreux se continue de chaque côté avec le tissu ostéoïde parti de la dure-mère.

C'est pourquoi nous avons appelé *os dure-mérien* ce tissu ostéoïde, si particulier, et caractéristique par la direction de son tissu conjonctif et de ses travées ossiformes, perpendicu-

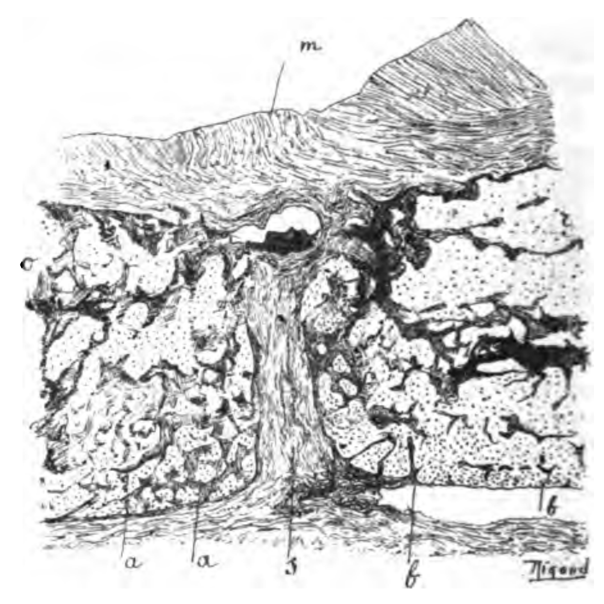


Fig 15. — Sillon séparant l'os récepteur de la rondelle au bout de 18 jours: grossissement de 35 diamètres.

m, tissu musculaire et fibreux se continuant avec le tissu cellulaire du sillon *s*; *o*, os récepteur; *r*, rondelle; *a*, *a*, tissu ostéoïde nouveau formé entre l'os récepteur et la dure-mère; *b*, *b*, tissu ostéoïde nouveau formé entre la rondelle et la dure-mère (os dure-mérien).

laires ou obliques relativement à la direction horizontale des lamelles osseuses de l'os récepteur et de la virole.

Nous devons ajouter, en ce qui concerne le développement des travées ossiformes, que nous avons souvent rencontré une couche de véritables ostéoblastes sur leurs bords, ostéoblastes caractérisés par leur forme cubique ou cylindrique et par les multiples expansions filiformes de leur protoplasma.

Les cellules osseuses résultant de l'incrustation calcaire

qui les englobe sont généralement plus volumineuses que celles résultant de l'ossification directe des cellules de tissu conjonctif.

Les développements qui précèdent permettront maintenant de comprendre l'ensemble d'une réparation fibro-ostéoïde, telle qu'elle est représentée dans la figure 16, à un grossissement de 20 diamètres, vingt-six jours après l'opération.

La surface de la cicatrice est partout fibreuse et muscu-

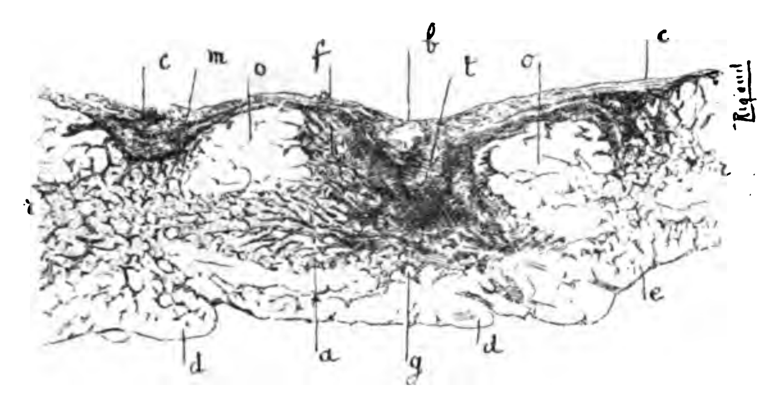


Fig. 16. — Coupe d'ensemble à un grossissement de 20 diamètres, montrant la disposition de l'os nouveau, au dessous et autour de la rondelle et dans le sillon (26 jours).

t, trou de la tige rempli de tissu conjonctif; *b*, *c*, *c*, surface cranienne recouverte de tissu conjonctif et par places de muscles *m*; *n*, sillon; *g*, tissu ostéoïde à la partie inférieure du trou de la tige se continuant en éventail *a*, par des travées ostéoïdes jusqu'à la base des sillons qui sont également remplis de tissu ostéoïde; *d*, *d*, *e*, tissu ostéoïde dure-mérien; *o*, *o*, deux fragments de la rondelle; *r*, *r*, os récepteur; *f*, tissu ostéoïde au pourtour des fragments de la rondelle.

laire. Le tissu fibreux s'enfonce en *c*, *c* dans le sillon tracé par le trépan et en *b*, *t* dans le trou de sa tige. Dans la partie moyenne de la figure, on voit en *r*, *r* les bords de l'os récepteur, et en *o*, *o*, ce qui reste de l'os ancien de la rondelle, tandis que la partie inférieure de la figure est composée d'un tissu ossiforme nouveau. Ce dernier offre une disposition assez remarquable. En *a*, il est disposé en éventail au-dessous de la virole, et ses travées vont rejoindre les travées ossiformes développées au fond du sillon *m*. Enfin, toute la

partie inférieure de la figure est occupée par l'os dure-mérien *d*, *d*, *e*, qui consolide absolument la cicatrice.

La figure 17 dessinée au niveau du trou de la tige, à un grossissement de 30 diamètres, montre encore mieux la distinction de ces diverses parties : à la surface du crâne, les muscles *m*, le nouveau périoste fibreux *p p*, en *b* le trou de la tige, en *a a* les deux fragments de la rondelle, en *n* le tissu ossiforme sous la rondelle, en *c*, *d*, *e*, l'os dure-mérien.

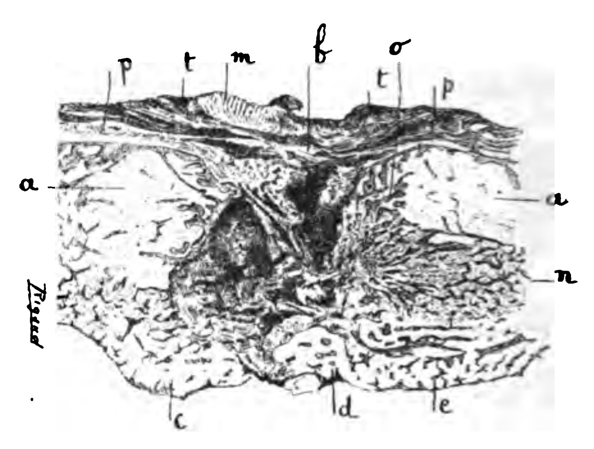


Fig. 17. — Dessin d'une autre coupe de la même pièce au niveau du trou de la rondelle (26 jours); grossissement de 30 diamètres, montrant les deux fragments de la rondelle et l'os nouveau qui s'est formé entre ces deux fragments et au-dessous de la rondelle.

a, *a*, les deux fragments de la rondelle; *p*, *p*, périoste; *t*, *t*, tissu conjonctif *m*, tissu musculaire recouvrant la surface externe de la rondelle; *b*, trou de la tige comblé par du tissu conjonctif; *o*, tissu ostéoïde dans le trou de la tige: *c*, *d*, *e*, tissu ostéoïde dure-mérien; *n*, tissu ostéoïde développé au-dessous de la rondelle, entre elle et l'os dure-mérien.

Ce tissu ossiforme se modifie certainement lorsque la cicatrice est plus ancienne; il se condense, et le tissu conjonctif qui constitue les espaces médullaires diminue de volume, si bien que dans notre observation six mois après l'opération, la cicatrice osseuse était plus mince que l'os récepteur (voyez fig. 18).

4° Il nous reste à donner des détails relatifs à ce qui se passe à *la surface de l'os récepteur et de la rondelle.* Pendant les premiers jours, on y trouve des fragments osseux entourés

de sang, englobés par la fibrine. Le tissu cellulaire appartenant aux débris du périoste et à la peau du péricrâne envoie ses cellules à la surface de l'os et autour des fragments.

Vers le huitième jour, il se forme des lacunes, souvent avec des cellules géantes à la surface de l'os récepteur, de même qu'à la surface de la rondelle. Le tissu conjonctif devenu fibreux s'insère à la surface osseuse et dans les dépressions qui y sont creusées. Le tissu musculaire vient doubler le

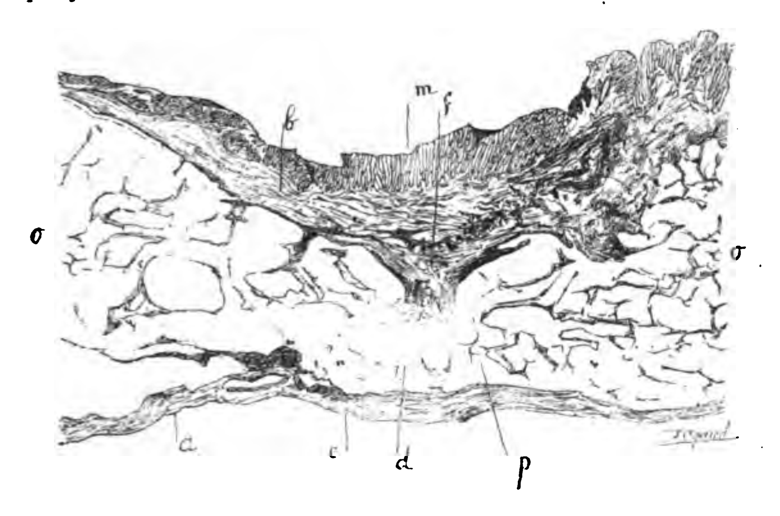


Fig. 18. — Coupe d'ensemble de la réparation osseuse au bout de 6 mois; grossissement de 20 diamètres.

m, tissu musculaire implanté sur un tissu fibreux *b*; *f*, vestige du trou de a tige; *o*. *o*, os récepteur; *p*, *d*, os nouveau uni à l'os récepteur; *d*, os dure-mérien; *c*, dure-mère adhérente au niveau de la réparation; *a*, dure-mère qui s'isole de l'os récepteur.

tissu conjonctif périostal nouveau et s'y insère soit obliquement, soit perpendiculairement. Les faisceaux primitifs de ces nombreux muscles ont conservé leur structure et leur vitalité; ils sont toujours nettement striés en long, et souvent leur striation transversale est conservée. Ils sont entourés d'un tissu conjonctif vasculaire, parfois épaissi. Ces faisceaux musculaires, attirés par le tissu conjonctif des cicatrices du sillon et du trou de la tige, s'y enfoncent profondément jusqu'à occuper le tiers ou la moitié superficiels de ces cicatrices, ou même leur totalité comme dans la figure 14.

IV. — RÉSUMÉ

En résumé, à la suite de la réimplantation de la rondelle osseuse, on observe un double processus, l'un de disparition de la rondelle et des petits fragments osseux détachés par la scie du trépan; l'autre de réparation, de néoformation fibro-osseuse se substituant à l'os mort :

1° Dans la rondelle, les éléments vivants, noyaux et cellules, dégénèrent dès les premiers jours et disparaissent rapidement.

Dans la suite, cette rondelle est résorbée par les lacunes remplies de tissu conjonctif, généralement avec cellules géantes. Le travail complet de résorption est lent, et dure plus de trois mois. Les petits fragments disparaissent par le même procédé.

2° La formation d'os nouveau s'opère aux dépens du tissu conjonctif qui a pour origines principales les espaces médullaires de l'os récepteur et la dure-mère, et c'est entre la dure-mère et la surface de l'os récepteur que se montre dès le septième jour le tissu ossiforme. La dure-mère donne aussi naissance à une ossification particulière, très importante ; le péricrâne de nouvelle formation est également le siège d'une néoformation osseuse. Ces diverses ossifications envahissent le sillon, qui sépare la rondelle de l'os récepteur, puis la rondelle elle-même, et au bout de vingt-six jours l'ossification est très avancée. Il se peut que l'os nouveau ne remplace pas complètement l'os ancien dans sa totalité, ou bien que cet os nouveau lui-même se raréfie, car au bout de six mois nous avons vu la cicatrice osseuse beaucoup moins épaisse que l'os voisin.

Barth, qui a bien vu le processus de mortification de la rondelle, et décrit après Kosnowsky la néoformation conjonctive qui procède de l'os récepteur et de la dure-mère; Barth estime que, dans la plupart des points, la résorption de la rondelle s'opère par un mécanisme différent de celui qu'on observe ordinairement, à savoir la formation de

lacunes et de cellules géantes. A la vérité, nous n'avons pas vu toujours des lacunes au niveau des petits fragments ; mais au huitième jour, et plus tard, nous en avons trouvé chez le chien à peu près partout, ainsi que des cellules géantes, sur les bords de l'os récepteur, à la surface de la rondelle, et sur les bords de cette rondelle. De sorte que, contrairement à Barth, nous pensons que l'os mort est résorbé par le mécanisme ordinaire.

Valan a insisté sur ce fait, que la dégénérescence de la rondelle commence par le centre. La chose ne nous paraît pas certaine. Il paraît plus vraisemblable que cette mortification se montre dans toute l'étendue de la rondelle en même temps.

Enfin, comme le pense Barth, et contrairement à Valan d'après lequel la dégénérescence de la rondelle n'aurait lieu qu'à son centre, cette rondelle disparaît complètement, aussi bien à ses bords qu'à son centre.

Notre pièce examinée au bout de six mois ne laisse aucun doute à cet égard.

III

CONTRIBUTIONS A LA MORPHOLOGIE COMPARÉE DES LEUCOCYTES

PAR

D. MEZINCESCU

(TRAVAIL DE L'INSTITUT D'ANATOMIE ET DE CHIRURGIE DU PROFESSEUR TH. JONNESCO)

PLANCHE XII

Les travaux d'Ehrlich sur les leucocytes de l'homme et la connaissance du rôle biologique multiple des éléments cellulaires du sang assignent à ce chapitre de l'histologie comparée une importance toute particulière.

D'autre part, les questions difficiles que l'hématologie clinique a soulevées dans les dernières années nécessitent des recherches expérimentales délicates et inhérentes à la connaissance approfondie de l'histologie normale du sang chez les animaux de laboratoire.

Les globules blancs du sang des mammifères ont été l'objet d'une différenciation des types morphologiquement distincts par quelques caractères tirés de l'aspect de leur noyau.

Pour Ehrlich[1], cette différenciation n'est qu'en partie basée sur les caractères du noyau des leucocytes; au fond, elle

1. Ehrlich und Lazarus, Die Anämie-Normale und pathologische Histologie des Blutes. *Specielle Pathologie u. Therapie* von Prof. Nothnagel. VIII. Bd I. th. I (Wien, 1898).

consiste dans la présence ou l'absence de certaines granulations de nature spécifique. Ces granulations, caractéristiques seulement des leucocytes migrateurs, sont spécifiques pour chaque type morphologique et représentent une certaine activité cellulaire.

Chaque type porte toujours une seule catégorie de ces granulations que son activité cellulaire élabore toujours avec les mêmes propriétés chimiques et tinctoriales. C'est ainsi que la présence de ces granulations distingue les lymphocytes des grands mononucléaires. Tandis que les derniers se trouvent ou peuvent se trouver dans le sang ou seulement dans les organes hématopoïétiques pourvus de la granulation neutrophile ε, les lymphocytes n'ont jamais la propriété d'élaborer des granulations spécifiques. De même, la présence des granulations éosinophiles α ou basophiles γ caractérise des types morphologiques bien définis par les propriétés chimiques et tinctoriales de ces dernières granulations (Ehrlich).

Tous les travaux sur l'histologie comparée du sang et des organes hématopoïétiques ont eu pour point de départ ces données d'Ehrlich et pour but de démontrer la présence ou l'absence de ces granulations dans les différentes espèces animales.

Tandis que tous s'accordent sur la présence des granulations α et γ chez tous les mammifères, la granulation neutrophile ε a été généralement considérée comme spécifique pour les polynucléaires de l'homme. C'est ainsi qu'on a décrit des granulations spéciales pour certains animaux (lapin, cobaye).

Les recherches ultérieures, quoique fondées pour la plupart sur les colorations au triacide d'Ehrlich, arrivent à des résultats tout à fait différents. Corin[1] ne retrouve la granulation ε chez aucun des mammifères, tandis que Tamassia[2] et Ilberg la mettent en évidence presque chez tous les animaux étudiés par Corin. Hirschfeld[3], tout en travaillant

1. Corin, *Annales de la Société médico-chirurgicale de Liège*, 1883.
2. Tamassia, Valore delle granulazione neutrofile dei globuli bianchi nella determinazione specifica del sangue (*Gazetta Medica Lombarda*, 1894).
3. H. Hirschfeld, Beiträge zur Vergleichenden Morphologie der Leucocyten (*Virchow's Archiv*, Bd. 149).

avec le triacide, réussit à mettre en évidence les granulations ε chez un grand nombre des mammifères; cependant, chez le chat et la souris blanche le protoplasma des polynucléaires était complètement homogène sans trace de granulations neutrophiles. Pour le cobaye et le lapin, Hirschfeld décrit la même granulation amphophile (pseudoéosinophile) d'Ehrlich et Kourloff.

C'est à cause de ces résultats tout à fait contradictoires que les recherches expérimentales sur les leucocytes du sang et des organes hématopoïétiques se sont bornées même jusqu'à présent au lapin. Tous les auteurs étaient d'accord sur l'existence de la granulation amphophile d'Ehrlich et sa mise en évidence ne demandait que l'emploi d'une technique particulièrement simple.

De ces recherches, quoique limitées au système hématopoïétique du lapin, on a tiré des considérations sur la morphologie et l'origine des leucocytes chez tous les mammifères, considérations en grande partie contraires aux données d'Ehrlich.

Mes recherches se fondent sur les beaux résultats que j'ai obtenus par l'emploi du procédé de coloration de Romanowsky et concernent la morphologie des leucocytes du lapin, du cobaye, du chien et de la souris blanche. Je me suis particulièrement appliqué à l'étude des granulations amphophiles ou pseudo-éosinophiles, leur existence me paraissant bien douteuse. De même, j'ai tâché de mettre en évidence l'importance des granulations neutrophiles des mononucléaires et des lymphocytes, granulations récemment étudiées par Michaelis et Wolff et mises en doute par Ehrlich.

Technique générale. — J'étale le sang sur lames à la manière de Janeso et Rosenberger, en prenant la goutte de sang avec le bord d'une lame rodée et la faisant mouvoir sur une autre lame en sens contraire de l'inclinaison. Toutes mes préparations sont fixées à l'alcool absolu. Le procédé de coloration de Romanowsky m'a toujours donné des préparations irréprochables. Très rarement il reste après

lavage à l'eau des précipités; dans ces derniers cas, il suffit de décolorer quelques secondes à l'alcool à 60°. Mais comme il est généralement connu que c'est la couleur neutre même qui précipite toujours, toute préparation avec des précipités abondants est une coloration non réussie par elle-même, dans laquelle la couleur neutre fera toujours défaut.

Pour la coloration, j'emploie, comme solutions-mères, deux solutions aqueuses de bleu de méthylène et d'éosine à 1 p. 100. J'alcalinise le bleu d'une petite quantité de soude (5 centigrammes), après l'avoir chauffé au bain-marie pour le faire dissoudre complètement. La solution est prête à servir dès le lendemain.

De ces solutions-mères, préparez dans deux verres cylindriques de 50 centimètres cubes de capacité, deux solutions diluées : de 1 centimètre cube 1/2 de bleu pour 25 centimètres cubes d'eau distillée, et de 10-20 gouttes d'éosine pour la même quantité d'eau. Versez tout d'un coup l'éosine sur le bleu de méthylène et mélangez quelques instants avec la lame du sang à colorer, que vous appuyez ensuite sur le bord du vase, la face enduite en bas.

Le fait principal de cette coloration d'ailleurs si simple consiste dans la quantité d'éosine du mélange. Il suffit de quelques gouttes de plus ou de moins pour que la coloration fasse défaut. Mettez premièrement la quantité minima d'éosine et ajoutez-en au besoin goutte à goutte jusqu'à la formation d'un fin précipité qui adhère à la lame quand on la fait sortir du liquide.

La coloration est prête en vingt ou trente minutes. Sortez la lame du liquide et lavez-la abondamment à l'eau.

Quand la coloration est réussie, on a sous les yeux une des plus instructives colorations du sang. Les globules rouges ont une couleur rose pâle, les hématoblastes ont leurs points chromatiques électivement teintés de violet-rouge. Les noyaux des leucocytes, fortement teintés de violet, ne laissent cependant étudier leur structure qu'après une forte décoloration à l'alcool. Le protoplasma des lymphocytes, d'un bleu ciel, contraste particulièrement avec la colora-

tion violet foncé de leurs noyaux. Le protoplasma des grands mononucléaires et des formes de transition d'Ehrlich offre toute une gamme de couleurs depuis le bleu ciel des lymphocytes jusqu'au violet du polynucléaire neutrophile.

Les granulations neutrophiles se teintent toutes en violet rouge et apparaissent particulièrement nombreuses et électivement teintées dans les colorations réussies.

Ces préparations sont cependant bien difficiles à obtenir, elles exigent un mélange dont la quantité d'éosine soit rigoureusement calculée. Quelques gouttes d'éosine en plus feront dans le mélange un précipité abondant, entraînant au fond du vase la couleur neutre, devenue insoluble.

Mais il ne suffit pas de régler la quantité d'éosine une fois pour toutes. Les granulations neutrophiles ayant chez les divers animaux des affinités tinctoriales différentes, un mélange neutre universel n'existe pas. La quantité d'éosine doit varier dans des limites restreintes pour atteindre la juste affinité tinctoriale des granulations à colorer.

De plus, les affinités tinctoriales des granulations ε variant à mesure de leur développement, on arrive, en titrant rigoureusement les solutions à colorer, à mettre en évidence sur le même porte-objet des granulations ε aux divers âges de leur transformation. C'est ainsi que de ces granulations les unes seront teintées d'un violet plus rouge que les autres. De même on arrive à obtenir des préparations dans lesquelles seulement les granulations ε des mononucléaires et des lymphocytes sont teintées de violet, tandis que le protoplasma de tous les polynucléaires en est dépourvu, leur affinité tinctoriale étant différente. Il est aussi facile d'obtenir la preuve contraire, c'est-à-dire des préparations dans lesquelles les granulations des polynucléaires neutrophiles soient seules teintées, tandis que les mononucléaires et les formes de transition apparaissent tous sans trace de granulation neutrophile. C'est probablement le cas pour le triacide d'Ehrlich qui ne colore pas ces dernières granulations, d'ailleurs nombreuses chez l'homme comme chez un grand nombre de mammifères.

J'ai employé ce procédé de coloration de Romanowsky

en y ajoutant mes insignifiantes modifications avec différentes marques de bleu et d'éosine; c'est ainsi que j'ai obtenu les mêmes résultats avec les couleurs de Merck comme avec celles de Grübler. Je crois même que c'est à tort qu'on a incriminé les diverses marques de bleu et d'éosine dans les colorations mal réussies.

En dehors de cette coloration sur laquelle se fondent la plupart de mes résultats, j'ai employé les colorations simples avec les couleurs acides ou basiques. De même j'ai employé le polychrome de Unna et les mélanges acides d'éosine-orange, induline-éosine.

La coloration de Romanowsky, quoique peu employée pour l'étude des granulations des leucocytes du sang, a déjà soulevé des questions d'une particulière importance.

Tandis qu'Ehrlich faisait de la faculté d'élaborer des granulations spécifiques l'apanage des leucocytes migrateurs (polynucléaires et formes de transition), par le procédé de Romanowsky on met en évidence la présence de la granulation neutrophile ε dans la plupart des grands mononucléaires et des lymphocytes.

Michaelis et Wolff[1] ont récemment décrit ces dernières granulations sur l'existence desquelles Ehrlich a déjà fait ses réserves. J'ai retrouvé ces granulations neutrophiles dans les mononucléaires et les lymphocytes de tous les animaux auxquels se limitent mes recherches. Leur affinité tinctoriale cependant est différente de celle des granulations neutrophiles des polynucléaires. Je suis arrivé même à mettre en évidence seulement les granulations ε des mononucléaires et des lymphocytes, tandis que le protoplasma des polynucléaires en était dépourvu; de même dans bien des préparations où les granulations ε des polynucléaires étaient vivement teintées de violet neutre, les mononucléaires et les lymphocytes n'avaient aucune granulation neutrophile.

D'autre part c'est avec le même procédé de coloration que je suis arrivé à mettre en évidence les granulations neutrophiles des polynucléaires de la souris blanche, dont

1. Michaelis u. Wolff, Zur granula der Lymphocyten (*Virchow's Archiv*, 1902).

le protoplasma apparaissait complètement homogène dans les colorations au triacide (Hirschfeld).

COBAYE

L'étude des leucocytes du cobaye a fait l'objet des intéressantes recherches de Kurloff dans le laboratoire d'Ehrlich. D'après Kurloff[1], on trouve dans le sang du cobaye des polynucléaires aux granulations pseudo-éosinophiles homologues aux polynucléaires neutrophiles de l'homme. Ces granulations pseudo-éosinophiles ont été décrites pour la première fois par Ehrlich dans les leucocytes polynucléaires du lapin et constituent le groupe des granulations amphophiles β. En dehors de ces granulations pseudo-éosinophiles, Kurloff a décrit dans le sang du cobaye deux sortes de granulations α, les unes se colorant par l'éosine, tandis que d'autres se colorent par la nigrosine dans un mélange de ces deux couleurs.

Parmi les leucocytes dépourvus de granulations, Kurloff décrit, en dehors des lymphocytes ordinaires, une sorte de leucocytes vacuolés, spécifiques pour le sang du cobaye et représentant le plus grand nombre des grands mononucléaires et des formes de transition d'Ehrlich. Ces vacuoles, que Kurloff croyait pleines d'un produit de sécrétion cellulaire, évoluaient jusqu'à la couche la plus externe du protoplasma où elles paraissaient quitter le leucocyte.

Hirschfeld a décrit lui-même cette sorte de polynucléaires à granulations pseudo-éosinophiles se colorant par l'induline, dans un mélange d'orange, induline et éosine, tandis que les vraies éosinophiles se teintaient par l'éosine. Dans les colorations au triacide d'Ehrlich, ces granulations se teintaient de rose comme les granulations éosinophiles α, ne pouvant être distinguées de ces dernières que par leur taille égale aux granulations ε de l'homme. A côté de ces leucocytes aux granulations indulinophiles, Hirschfeld a trouvé un grand nombre de polynucléaires dépourvus de granulations; il ne dit cependant rien des leucocytes vacuolés de Kurloff.

Tandis que tous les auteurs s'accordent à considérer ces granulations pseudo-éosinophiles du cobaye, comme bien différentes des granulations neutrophiles de l'homme, au moins comme affinité tinctoriale, je crois pouvoir les faire rentrer tout à fait dans ce groupe des granulations ε de l'homme.

Dans mes premières préparations par le procédé Romanowsky, je ne pouvais déceler dans les polynucléaires du cobaye que de rares granulations à peine teintées de rose, que je considérais, à l'exemple de Kurloff, comme pseudo-éosinophiles. En variant cependant la quantité

1. Ehrlich und Lazarus. Die Anaemie. Normale und path. Histologie des Blutes, *Specielle Pathologie u. Therapie* von Prof. Nothnagel. VIII, Bd. I th. I Heft, p. 56 (Wien, 1898).

d'éosine du mélange, j'ai obtenu nombre de préparations dans lesquelles tous les polynucléaires avaient leur corps cellulaire bourré de granulations neutrophiles, parfaitement ressemblantes aux granulations neutrophiles de l'homme (Pl. XII, fig. 3).

D'autre part, dans bien des préparations dans lesquelles les proportions de bleu et d'éosine n'étaient pas les justes, j'ai vu les granulations ε de l'homme se teinter de rose par l'éosine. De même, Hirschfeld a remarqué que le triacide teintait de rouge bon nombre des granulations neutrophiles des animaux.

Les granulations pseudo-éosinophiles ne sont donc en rien différentes à ce point de vue des granulations neutrophiles de l'homme et des autres animaux.

Cependant, les granulations neutrophiles des différents animaux n'ont pas toutes exactement la même affinité tinctoriale. De plus l'affinité tinctoriale étant l'expression des incessantes transformations chimiques des granulations vers leur maturité, dans un même polynucléaire neutrophile, il y a bon nombre de granulations aux affinités tinctoriales différentes, gravitant autour de la couleur neutre.

La preuve décisive de l'existence d'une telle variété de granulations neutrophiles aux affinités tinctoriales différentes ne pouvait être faite que par la mise en évidence, dans un même corps cellulaire, de granulations pseudo-éosinophiles à côté d'autres franchement neutrophiles.

En employant le procédé Romanowsky avec une quantité d'éosine rigoureusement calculée, on arrive à avoir un mélange dans lequel, à côté de la couleur neutre, il y a en suspension des couleurs acides susceptibles de teindre en rose certaines granulations ε.

C'est ainsi que j'ai obtenu des préparations dans lesquelles, dans un même polynucléaire, seulement une partie des granulations neutrophiles était teintée de violet neutre, tandis qu'une autre était teintée de rose, et pouvait être considérée comme pseudo-éosinophile (Pl. XII, fig. 2). Cependant, quand la couleur neutre est abondante dans le mélange, elle colore en violet aussi ces dernières granulations, qui n'ont d'ailleurs qu'une très faible affinité pour les couleurs acides, ne se colorant électivement que par les mélanges neutres. Dans ces dernières préparations, il est bien difficile de distinguer un polynucléaire du cobaye d'un polynucléaire neutrophile de l'homme.

Il n'y a donc pas lieu de distinguer le microsome pseudo-éosinophile de Kurloff ou amphophile d'Ehrlich du microsome neutrophile ε.

En dehors des polynucléaires neutrophiles au nombre de 22-30 p. 100 chez le cobaye, on trouve des leucocytes polynucléaires éosinophiles, plus nombreux que chez l'homme, comme Kurloff l'avait déjà remarqué. Ils représentent 7 p. 100 du nombre total de leucocytes.

Les grands mononucléaires et les formes de transition d'Ehrlich ont presque tous des granulations neutrophiles de taille différente. On trouve les uns de la taille des granulations éosinophiles α, tandis

que d'autres ne dépassent pas les plus fins neutrophiles de l'homme.

Leur affinité tinctoriale est d'ailleurs comme chez tous les animaux qui ont été l'objet de mes recherches, bien différente des granulations ε des polynucléaires. Dans bon nombre de préparations dans lesquelles ces dernières granulations sont à peine teintées de rose, on trouve les granulations neutrophiles des mononucléaires et des lymphocytes vivement teintées par le violet neutre. C'est justement à cause de cette affinité tinctoriale différente, qu'ils ne sont pas colorables par le triacide d'Ehrlich. Les vacuoles que Kurloff avait décrites dans un grand nombre de mononucléaires ne sont probablement que ces granulations neutrophiles restées incolores.

Sur 17 p. 100 des mononucléaires du cobaye, 14 ont des granulations neutrophiles, tandis que le reste en est exempt.

Quant aux lymphocytes, qui représentent à peu près la moitié de leucocytes du sang du cobaye (45 p. 100); je les ai toujours retrouvés pourvus de granulations neutrophiles plus ou moins abondantes.

Les mastzellen sont sensiblement plus fréquentes que chez l'homme (2 p. 100).

LAPIN

Les leucocytes du lapin ont été étudiés pour la première fois par Ehrlich, qui a décrit dans les polynucléaires de cet animal une granulation spéciale, la granulation amphophile β. Kurloff, a retrouvé cette granulation dans les polynucléaires du cobaye. Cependant, cette granulation pseudo-éosinophile n'est pas tout à fait assimilable à la granulation amphophile d'Ehrlich. Tandis que la première n'est colorable que par les couleurs acides (Kurloff, Hirschfeld), la granulation β du lapin a une affinité double pour les colorants acides ou basiques.

Toutefois elle n'est pas non plus assimilable à la granulation acidophile α. Si elle est acidophile, c'est à sa façon et non à la manière de la granulation α. En effet, après fixation du sang par les vapeurs d'acide osmique et coloration par un mélange d'orange et d'éosine, les granulations amphophiles se teignent en rouge-éosine, tandis que les granulations α se teignent en orangé pur. De même, après métallisation du sang par l'acide osmique, la granulation amphophile devient réfractaire à la coloration par les colorants basiques, tandis que l'affinité tinctoriale de la granulation γ est conservée, sinon accrue, (Dominici) [1].

De même Ehrlich a montré que les granulations amphophiles sont dissoutes par les solutions acides à l'action desquelles résistent les granulations éosinophiles.

Tous les auteurs confirment l'existence de la granulation amphophile d'Ehrlich. Hirschfeld retrouve chez elle la même affinité tincto-

1. Dominici, Polynucléaires et macrophages (*Arch. de méd. expérim.*, 1902, n° 2).

riale pour l'induline, qu'il a vue chez les pseudo-éosinophiles du cobaye.

Dans toutes mes préparations par le procédé Romanowsky, j'ai toujours obtenu ces granulation amphophiles teintées par le violet neutre (Pl. XII, fig. 8.) Le nombre de ces granulations variaient cependant d'une préparationà l'autre avec la quantité d'éosine du mélange. Elles n'ont pas toutes la même affinité tinctoriale pour les couleurs neutres. Dans les mélanges dans lesquels il existe en suspension une certaine quantité de couleur acide on voit, de même que dans les polynucléaires du cobaye, à côté des granulations teintées de violet-neutre, un grand nombre de granulations teintées de rouge-éosine. (Pl. XII, fig. 6 et 7.)

Dans les colorations en verres cylindriques, les proportions de bleu et d'éosine ne sont pas tout à fait les mêmes à la surface comme au fond du liquide. Tandis qu'à la surface du liquide toutes les granulations se colorent dans un mélange donné par les couleurs neutres, on trouvera toujours vers le fond du vase bon nombre de polynucléaires à granulations neutrophiles teintées de rouge-éosine. L'affinité pour l'éosine des granulations neutrophiles est cependant la même dans les polynucléaires du lapin et de l'homme. Dans les mélanges à l'éosine en excès, la granulation ε des polynucléaires de l'homme et la granulation β du lapin se teignent de la même façon. D'autre part, les deux granulations sont vivement teintées par le violet neutre dans les préparations réussies.

Il n'y a donc pas lieu à ce point de vue de distinguer la granulation neutrophile de la granulation amphophile.

Dans les solutions aqueuses de bleu de méthylène les granulations amphophiles du lapin ne sont jamais teintées. Cependant, si on alcalinise le bleu d'une petite quantité de soude, on arrive à mettre en évidence, au moins dans certains des polynucléaires du lapin, quelques rares granulations ayant des affinités basiques. Ces granulations basophiles des polynucléaires sont particulièrement bien teintées par le polychrome de Unna. Après décoloration à l'alcool aniliné, elles apparaissent teintées d'un violet rouge contrastant franchement avec le bleu clair des noyaux (Pl. XII, Fig. 5). Cette affinité pour les couleurs basiques des granulations des polynucléaires du lapin n'est limitée qu'à un petit nombre de ces granulations. Dans les mélanges neutres, toutes les granulations des polynucléaires du lapin se teignent vivement de violet, comme toutes les granulations neutrophiles; elles doivent par conséquent être assimilées à la granulation ε de l'homme, quoique cette dernière n'ait jamais une affinité basique marquée. Le fait qu'on a mis en évidence des granulations ayant des affinités acides à côté d'autres ayant des affinités basiques laisse douter de l'amphophilie de ces granulations au sens d'Ehrlich. J'incline à ne voir dans les premières comme dans les deuxièmes que les différents âges de la granulation neutrophile ε, auxquels correspond tour à tour, à côté de l'affinité pour les couleurs neutres, une certaine affinité pour les cou-

leurs acides ou basiques. Ce qui caractérise les granulations neutrophiles du lapin c'est seulement l'affinité basique d'un certain nombre de ces granulations, cette affinité n'existant pas pour les granulations ε de l'homme et des autres mammifères.

A vrai dire il n'existe pas une granulation amphophile ayant des affinités tinctoriales doubles pour les couleurs acides ou basiques. C'est seulement la même granulation ε de l'homme douée de l'affinité tinctoriale franchement neutrophile, qui acquiert à une de ses phases de transformation une certaine affinité pour les couleurs acides, tandis qu'à une autre elle se laisse teinter par les colorants basiques.

L'existence des granulations neutrophiles ε dans bon nombre de grands mononucléaires et de lymphocytes du lapin est la preuve de mes assertions, ces dernières granulations étant franchement neutrophiles et ne se laissant jamais teinter ni par les couleurs acides, ni par les basiques. En effet, il existe chez le lapin, comme chez les autres animaux sur lesquels ont porté mes recherches, un certain nombre de mononucléaires et de lymphocytes avec granulations neutrophiles ε.

Sur 14 mononucléaires, 10 ont des granulations neutrophiles; de même, sur 22 lymphocytes, 16 ont des granulations neutrophiles plus ou moins rares, tandis que le reste en est dépourvu.

Les éosinophiles (5 p. 100) et les mastzellen (3 p. 100) n'ont rien de particulier.

CHIEN

Les polynucléaires du chien ont des granulations franchement neutrophiles. Hirschfeld a mis en évidence, en employant le triacide d'Ehrlich, une partie de ces granulations neutrophiles. Cependant, dans un grand nombre de ces polynucléaires on ne mettait en évidence qu'une structure réticulée du protoplasma cellulaire, il existait même un certain nombre de polynucléaires dont le protoplasma était complètement homogène.

Je crois devoir attribuer ces résultats non à l'absence des granulations neutrophiles dans ces derniers leucocytes, mais aux différentes affinités tinctoriales non satisfaites par le mélange à colorer.

Dans mes préparations j'ai retrouvé dans les polynucléaires du chien des granulations neutrophiles parfaitement ressemblantes aux granulations ε de l'homme. Il peut arriver cependant que l'on voie dans certaines préparations des polynucléaires à granulations éparses à côté d'autres à granulations très nombreuses. En ce cas c'est seulement la coloration qui n'a pas mis en évidence que des granulations à un âge de leur développement, ayant mêmes affinités tinctoriales; tout en restant incolore, ou faiblement teintées de rose un grand nombre de granulations neutrophiles ont une affinité tinctoriale autre que celle du mélange.

C'est ainsi que la raréfaction ou la disparition des granulations périphériques dans certains états inflammatoires reproduite expérimentalement chez le chien (Marini)[1], semble ne devoir être due qu'à un défaut de technique. Dans les préparations réussies on arrive toujours à mettre en évidence dans tous les polynucléaires du chien un grand nombre de granulations neutrophiles ε, uniformément répandues dans le protoplasma cellulaire.

Quant aux mononucléaires et aux lymphocytes je n'ai rien de particulier à remarquer. Je n'ai retrouvé qu'un très petit nombre de lymphocytes granulés; leur nombre total, d'ailleurs, est très réduit (7-10 p. 100). On retrouve cependant bon nombre de grands mononucléaires à grosses granulations neutrophiles.

SOURIS BLANCHE

C'est le seul animal chez lequel Hirschfeld n'a pas retrouvé les granulations neutrophiles ε. Les polynucléaires de cet animal apparaissaient dans ses colorations avec leur protoplasma complètement homogène, sans trace de granulations neutrophiles.

F. Müller[1], cependant, a réussi par une méthode de coloration personnelle à mettre en évidence dans les polynucléaires de la souris blanche un grand nombre de fines granulations neutrophiles.

Dans toutes mes préparations par le procédé Romanowsky, tous les polynucléaires ont des granulations très nombreuses quoique très fines (Pl. XII, fig. 1).

De même on trouve bon nombre des mononucléaires pourvus de granulations neutrophiles, quelquefois même plus grandes que la granulation α.

Les lymphocytes ont presque tous des granulations neutrophiles. Ces granulations neutrophiles sont particulièrement nombreuses dans les mononucléaires de la souris. Cela tient probablement au nombre très réduit des polynucléaires neutrophiles.

Quant aux éosinophiles et aux mastzellen ils n'ont rien de particulier.

Les granulations neutrophiles ε existent donc dans les polynucléaires de tous les mammifères sur lesquels ont porté mes recherches. Elles n'ont cependant pas toutes la même affinité tinctoriale pour les couleurs neutres. Il n'existe donc pas une méthode universelle pour leur coloration. La quantité d'éosine du mélange Romanowsky doit

1. Marini, *Congrès international de médecine*, Paris, 1900.

2. Ehrlich u. Lazarus. Die Anaemie. Normale und pathologische Histologie des Blutes. *Specielle Pathologie and Therapie* von Nothnagel, VIII Bd., I Th., I Heft. p. 89 (Wien 1898).

varier dans des limites restreintes pour atteindre la juste affinité tinctoriale des granulations à colorer.

De plus les granulations neutrophiles d'un même polynucléaire n'ont pas toutes la même affinité tinctoriale.

Il n'y a pas lieu de distinguer les granulations amphophiles (pseudo-éosinophiles) du lapin et du cobaye des granulations neutrophiles ε des autres mammifères, toutes les granulations neutrophiles des polynucléaires pouvant acquérir à divers âges de leur transformation une certaine affinité poür les couleurs acides ou pour celles basiques alcalines (lapin).

Les grands mononucléaires comme les formes de transition d'Ehrlich sont, pour la plus grande partie, des leucocytes granuleux. Ces granulations neutrophiles existent chez l'homme comme chez les autres mammifères; leur affinité tinctoriale cependant est un peu différente de l'affinité tinctoriale des granulations ε des polynucléaires.

Les lymphocytes de tous les mammifères ont pour la plupart des granulations neutrophiles ε; la faculté d'élaborer des granulations neutrophiles n'est donc pas l'apanage des leucocytes migrateurs.

Ces granulations neutrophiles des grands mononucléaires et des lymphocytes sont particulièrement nombreuses chez les animaux dont les polynucléaires neutrophiles sont en proportion réduite (cobaye, souris blanche).

EXPLICATION DE LA PLANCHE XII

Pour toutes les figures, coloration de Romanowsky (excepté la figure 5). Zeiss Im. homogène 1/12, Oc. 4, longueur de tube 160 mm. Appareil de dessin Abbé.

FIG. 1. — Préparation de sang de la souris blanche. Polynucléaire à granulations neutrophiles. Grands mononucléaires et formes de transition d'Ehrlich avec granulations neutrophiles. Lymphocyte à rares granulations ε.

FIG. 2 et 3. — Cobaye. Dans la figure 2 un polynucléaire neutrophile, dans une coloration en partie non réussie. On voit à côté de granulations neuro-

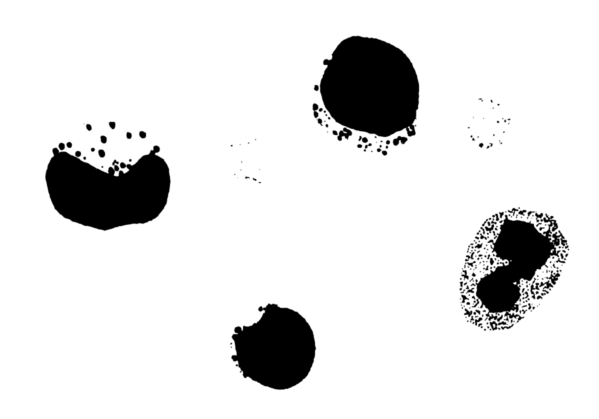


Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.

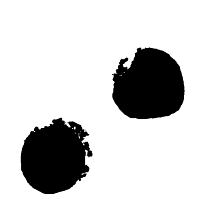


Fig. 4.



Fig. 5.

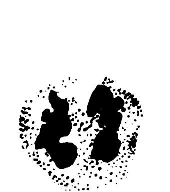


Fig. 6.



Fig. 7.



Fig. 8.

Dr Mezincescu, del. Masson & Cie, éditeurs. V. Roussel, lith.

philes violettes, d'autres roses (pseudo-éosinophiles). Cependant dans le polynucléaire de la figure 3, toutes les granulations neutrophiles sont teintées de violet (coloration réussie).

FIG. 4. — Cobaye. Lymphocytes à granulations neutrophiles.

FIG. 5. — Lapin. Coloration au polychrome de Unna. Décoloration à l'alcool aniliné. Mastzelle à granulations métachromatiques. Polynucléaire à granulations neutrophiles violet-rouge.

FIG. 6, 7 et 8. — Polynucléaires du lapin. Tandis que dans les figures 6 et 7 il existe à côté des granulations neutrophiles, des granulations teintées de rose, dans le polynucléaire de la figure 8, toutes ces granulations sont vivement teintées de violet neutre (coloration réussie).

IV

LE GLYCOGÈNE DANS LE SANG, LES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES, LES EXSUDATS ET LES FOYERS INFECTIEUX

PAR

Maurice LŒPER

(TRAVAIL DES LABORATOIRES DES Drs BRAULT ET DIEULAFOY)

PLANCHE XIII.

Il n'est peut-être pas inutile, malgré le très grand nombre de travaux publiés sur la question, de revenir sur la glycogénèse des éléments de la série hématopoïétique. Je me suis efforcé de rajeunir en quelque sorte cette étude en y ajoutant quelques recherches sur les organes hématopoïétiques et quelques expériences qui me paraissent nouvelles et intéressantes. De plus, j'ai tenu à faire marcher de pair le dosage chimique quand la chose était possible.

Je m'occuperai dans ce travail tout d'abord du glycogène dans le sang, puis dans les organes hématopoïétiques et la lymphe, puis enfin dans les exsudats de tous genres et les foyers infectieux.

I. — LE GLYCOGÈNE DANS LE SANG

Il est possible de constater chimiquement la présence du glycogène dans un très grand nombre de liquides organiques.

Parmi les recherches les plus intéressantes faites sur ce

sujet, il faut citer, en ce qui concerne le sang, celles de Huppert, de Kaufmann et de Dastre[1], et, en ce qui concerne le pus, celles de Czerny.

Le dosage du glycogène dans tous les tissus et plus particulièrement dans les liquides organiques est chose extrêmement délicate et cela pour plusieurs raisons : la première, c'est que certains réactifs ne précipitent pas toutes les substances albuminoïdes contenues dans un liquide; la seconde, que le précipité formé par l'addition d'alcool à 80 ou 90 n'est pas toujours uniquement constitué par du glycogène; la troisième enfin, qui est peut-être la plus importante, que dans le temps écoulé entre la prise du liquide et la mise en train des expériences une grande quantité de glycogène peut se transformer et disparaître.

Toutes ces raisons font qu'une foule de procédés ont été successivement préconisés par les auteurs. Kültz a vanté l'emploi de la liqueur de Brücke, iodo-mercurate de potasse, pour la précipitation des albuminoïdes; Garnier[2] a repris la méthode de Fraenkel, c'est-à-dire la précipitation par l'acide trichloracétique, avec ou sans broiement; Gautier[3] a rejeté tous ces procédés pour leur en substituer un autre basé sur l'emploi de l'acétate neutre de mercure additionné d'une petite quantité d'acétate de potasse[4].

Avec M. Meillère[5], je me suis servi de la liqueur de Brücke et quelquefois de l'acétate de zinc. Je dois dire qu'en ce qui concerne le dosage du glycogène dans les tumeurs, le foie, les muscles, le cœur, la liqueur de Brücke nous a donné de bons résultats. Mais je dois ajouter que toujours nous transformions par l'acide chlorhydrique dilué la substance précipitée par l'alcool en glycose pour être bien sûr qu'il s'agissait de glycogène et non d'autres substances.

1. Huppert, *Zeitschrift für phys. Chemie*, 1894, t. XVIII. — Kaufmann et Dastre, *Bulletins de la Soc. de Biologie*, 9 mars et avril 1895.

2. Garnier, *Journal de Phys. et de Path. générale*, 1899, t. I. — Bouchard et Desgrez. *Ibid.*, 1900, p. 240.

3. A. Gautier, *Acad. des sciences*, 6 nov. 1899.

4. Voir aussi Lépine, Revues critiques sur le diabète (*Revue de médecine*, 1896 et 1900).

5. G. Meillère et M. Loeper, Dosage du glycogène dans les tumeurs (*Soc. de Biologie*, mars 1900) et dans les organes (*ibid*, 1901).

C'est ce procédé que j'ai employé à nouveau pour le dosage de glycogène contenu dans les liquides organiques. Le glycogène une fois transformé en glycose, il est facile avec la liqueur de Fehling titrée de rapporter le précipité d'oxydule au glycose, puis au glycogène produit.

Je n'ai pas fait de dosage du glycogène dans le sang ni à l'état normal, ni à l'état pathologique : le sang est d'ailleurs le liquide sur lequel ont été faits le plus grand nombre de travaux. Le dosage par la méthode de Kürst a donné entre les mains de Kaufmann et surtout de Hüppert[1] les résultats suivants :

	milligr.	
Chez le porc.	6,9	p. 1 000
Chez le cheval. . . .	3,8	—
Chez le bœuf	4,4	—
	11,4	—
Chez le veau	8,9	—
	21,4	—
Chez le chien. . . .	10,5	—
	25	—

Mais ici une discussion importante trouve place : le glycogène du sang provient-il des éléments cellulaires? est-il fixé sur ces éléments, ou est-il libre dans le plasma[2]?

Kaufmann, s'appuyant sur la constatation faite par Livierato[3] de granulations de glycogène libre en dehors des éléments figurés, et sur des recherches de Lépine, défend la conception du glycogène libre. Dastre pense que le glycogène est combiné au protoplasma des cellules.

A vrai dire, la constatation faite par le professeur Lépine de l'augmentation de la proportion de glycogène libre, un quart d'heure après que le sang est sorti des vaisseaux, serait plutôt en faveur de l'hypothèse de Dastre : elle tend à démontrer en effet que les éléments cellulaires, ici comme dans tous les tissus, perdent le glycogène qu'ils contiennent au fur et à mesure que leur vitalité diminue. Entre ce phénomène et l'élimination de glycogène dans les mailles de

1. Huppert, *loco citato*, 1894.
2. Voir *Bulletins de la Société de Biologie*, mars-avril 1895.
3. Livierato, *Arch. ital. de Clinica medica*, 1893, t. XXXII, fasc. 3.

l'exsudat fibrineux de la pneumonie vingt-quatre heures après la mort, il n'y a qu'une différence de degré.

Le ferment amylolytique contenu dans le sérum ne doit pas permettre au glycogène libre de s'accumuler longtemps dans le sang.

De ce que la méthode histologique ne permet *jamais* de déceler à l'*état normal* du glycogène dans les éléments cellulaires du sang, on doit conclure que le glycogène, constaté chimiquement, peut être dissous dans le sérum et, sans doute, ne provient pas des globules blancs.

Je n'insiste pas sur ce point : les quantités de glycogène trouvées dans le sang normal sont d'ailleurs, comme l'a fort justement fait observer Bourquelot, trop peu considérables pour entraîner la conviction.

Les recherches de Gabritchewsky, de Czerny, de Salmon[1] et plus récemment encore de Kaminer[2], ont bien mis en relief la glycogénèse de globules blancs dans beaucoup d'états pathologiques.

Ce sujet ayant été traité en détail dans la fort remarquable thèse de Salmon, je ne veux pas m'y attarder longtemps.

Le glycogène se rencontre dans le sang, exclusivement ou presque exclusivement dans les leucocytes polynucléaires. Je dis presque exclusivement, car j'ai pu en déceler de très fines granulations dans les lymphocytes de moyen volume d'une leucémie aiguë, et cela à plusieurs reprises[3]. Je dois dire d'ailleurs que tous les éléments n'en contenaient pas, et que la coloration par la gomme iodée ou par les vapeurs d'iode était peu intense.

Dans toutes les leucocytoses *polynucléaires* abondantes et prolongées, on peut trouver des leucocytes glycogènes. Le type de ces leucocytoses est celle occasionnée par la pneumonie. J'ai constaté souvent cette glycogénèse dans la pneu-

1. Salmon, *Thèse de Paris*, 1899, n° 332. Cette thèse contient une bibliographie complète de la question.

2. Kaminer, *Deutsche med. Woch.*, 1899, n° 15, p. 235. — Hofbauer, *Centralblatt für innere Medicin*, 1900. — Porcile, *Gaz. deg. Osp.*, Milan, 1900.

3. Ce n'est pas la présence du glycogène, mais bien la continuité de la leucocytose qui est un facteur de pronostic.

monie. Je ne crois pas que l'on en puisse tirer d'indications pronostiques ou diagnostiques, et pourtant il m'a semblé que la glycogénèse des éléments blancs ne persistait pas pendant toute la maladie, et ne dépassait guère le septième ou huitième jour[1]. Elle est d'ailleurs assez parallèle à la courbe de la leucocytose et semble s'atténuer quand celle-ci s'abaisse. Jamais d'ailleurs les leucocytes polynucléaires ne sont glycogénés dans le sang aussi abondamment qu'ils le sont au niveau de l'exsudat. La pleurésie purulente pneumococcique détermine une leucocytose glycogénique intense; il en est de même des rhumatismes articulaires aigus, *graves* : les rhumatismes articulaires bénins, la grippe, les angines, à part les angines phlegmoneuses, donnent une réaction leucocytaire légère et en général fugace; aussi la glycogénèse des éléments y est-elle ou absente, ou également très passagère[2].

Je n'en dirai pas autant de la méningite cérébro-spinale qui, d'après les trois cas que j'ai eu l'occasion d'examiner, détermine une leucocytose glycogénique assez intense et prolongée.

Dans la tuberculose pulmonaire ou pleurale, les constatations que j'ai faites ont été très irrégulières. On peut affirmer qu'il n'existe pas de glycogène dans les leucocytes du sang au cours de la granulie. La leucocytose y est d'ailleurs légère et plutôt lymphocytique[3].

Je n'en ai pas constaté dans le seul cas de tuberculose aiguë pneumonique que j'ai eu l'occasion d'examiner.

Pour ce qui est des tuberculoses fermées, donc, la glycogénèse du sang fait défaut. Il n'en est pas de même des tuberculoses ouvertes, à poussées fébriles intermittentes, dans lesquelles les infections streptococciques ou autres se greffent de temps à autre sur l'infection tuberculeuse primi-

1. Gabritchewsky et Salmon ont fait la même constatation.

2. Salmon n'a pas rencontré de glycogène dans les éléments blancs du sang au cours d'une angine. Pour constater cette glycogénèse, il faut la rechercher tout à fait au début, car elle est très passagère.

3. Ch. Achard et M. Loeper, Les globules blancs dans la tuberculose (*Bull. de la Société de Biologie*, 8 déc. 1900). — Rille, *Wiener klin. Wochenschrift*, 1893.

tive; il m'a semblé que la glycogénèse apparaissait dans les leucocytes au moment de ces poussées aiguës, je veux dire au moment de l'exagération de la leucocytose polynucléaire[1].

Expérimentalement, Czerny avait vu chez le chien saigné apparaître du glycogène dans les globules blancs, lors de la régénération du sang; j'ai pu faire la même constatation chez les lapins saignés à vingt-quatre heures de distance pendant quatre jours.

Les injections microbiennes, de pneumocoque ou de streptocoque dans la trachée, sous la peau ou dans les veines, m'ont donné des résultats inconstants, mais positifs dans 3 cas sur 7.

J'ai, comme beaucoup d'auteurs, constaté la glycogénèse des globules blancs dans un certain nombre de cancers. Mais sur cinq cas positifs, il y a un cancer *infecté* du sein et quatre cancers de l'estomac très probablement infectés, eux aussi.

Aussi ne semble-t-il pas que cette glycogénèse doive être mise sur le compte du cancer, mais bien plutôt de l'infection surajoutée dont il était certainement ou très probablement le siège.

Les poisons, tels que la pilocarpine, donc Clerc a montré l'influence sur l'augmentation des ferments du sang, ne m'ont donné aucun résultat[2].

Par contre, le sérum d'anguille injecté à dose non mortelle (3 à 4 gouttes) dans la veine de l'oreille a déterminé, au bout de deux ou vingt-quatre heures, des leucocytoses polynucléaires parfois extraordinaires (50 000) avec presque tous les éléments glycogénés. La peptone s'est montrée inactive, peut-être parce que la leucocytose, qui suivait à quelques heures l'injection intraveineuse, était infiniment moins accentuée[3].

1. D'une façon générale, la glycogénèse des éléments blancs du sang existe dans presque toutes les suppurations au point que Goldberger et Weiss (*Wiener klin. Woch.*, 1897, 24 juin) en font un élément de diagnostic.

2. D'après les recherches de Clerc il ne semble exister aucun rapport entre les variations des ferments du sang et celles de la glycogénèse des globules blancs (*thèse* 1901).

3. A. Clerc et M. Loeper, *Soc. de biologie*, 26 juillet 1902.

Je n'ai pu déterminer la glycogénèse des leucocytes en injectant 60 centimètres cubes d'une solution de glycogène à 1 p. 100 dans les veines d'un lapin, peut-être parce que le glycogène est très rapidement détruit dans le sang.

Comme conclusion de ce qui précède, il est permis de dire que le glycogène apparaît dans les globules blancs au cours des leucocytoses intenses, *quelle que soit la cause de cette leucocytose*. Certains auteurs font intervenir la fièvre, le ralentissement des échanges, la nature de l'agent infectieux ou toxique (Kaminer). Peut-être peut-on faire intervenir aussi la diminution du pouvoir amylolytique du sérum constatée par Clerc dans quelques infections, mais il est inutile et impossible de saisir la cause exacte du phénomène, qui n'est certainement pas unique, et qui peut se résumer en un mot : l'infection ou l'intoxication intense avec surproduction considérable de leucocytes et augmentation de leur activité.

Cela me permet de revenir sur la glycogénèse des éléments blancs dans le diabète et l'hyperglycémie. On a longtemps discuté sur son origine ; mais l'on tend aujourd'hui avec Salmon à rejeter l'influence de l'hyperglycémie.

Je n'hésite pas à me rallier à cette opinion : tout d'abord les globules blancs des diabétiques qui ne font pas de leucocytose, c'est-à-dire qui n'ont pas de foyers infectieux, ne présentent pas de glycogène. J'ai pu m'en assurer dans cinq cas.

Par contre, lorsque surviennent la tuberculose pulmonaire, la pneumonie, le diabétique glycogénise ses globules blancs comme tout autre malade : je ne crois même pas que les leucocytes soient plus facilement glycogénés dans les pneumonies diabétiques que dans les pneumonies vulgaires.

Si, en effet, on essaie de déterminer chez un lapin une hyperglycémie notable et un peu durable, non par piqûre du quatrième ventricule, ce qui est délicat ; non par destruction du pancréas, ce qui est à peu près impossible ; non par injection de sucre sous la peau ou dans le sang, ce qui détermine une hyperglycémie trop fugace ; mais par injection de glycose après *ligature des deux pédicules du rein*, on

ne peut constater la présence de glycogène dans les leucocytes même au bout de vingt-quatre heures. J'ai pu m'en assurer chez quatre lapins. Et pourtant le glycogène du cœur, constant mais peu abondant à l'état normal, comme je l'ai indiqué avec M. Meillère[1], augmente dans des proportions manifestes.

Cette expérience me paraît suffisante pour nier l'action de l'hyperglycémie, sinon du diabète, sur la production de glycogène par les leucocytes.

II. — LE GLYCOGÈNE DANS LES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES ET LA LYMPHE

Je ne crois pas qu'il ait été fait de recherches complètes sur la glycogénèse des organes hématopoïétiques; et, si quelques dosages très approximatifs ont permis d'affirmer la présence de glycogène dans la rate, la moelle des os, la lymphe, je ne sache pas que pareille constatation ait été faite histologiquement de façon précise.

Chez l'embryon de 5 mois il est possible de constater des granulations colorables par l'iode ou la gomme iodée[2], dans le tissu fort mal différencié qui constituera le canal encore très mal développé des os longs. Mais il est assez difficile de dire quelles, des cellules qui sont éparses dans le canal, contiennent de la matière glycogène. Le glycogène est également manifeste dans la rate et dans certaines cellules de l'épiploon[3].

J'ai pu chez deux petits chats nouveau-nés examiner à la fois la rate et le thymus; j'ai constaté quelques grains de glycogène dans les cellules rares, bourgeonnantes que l'on

1. G. Meillère et M. Loeper, *loco citato*.

2. J'ai fait mes examens histologiques de deux façons différentes :

1° En fixant la préparation (décalque ou frottis) par l'alcool et en appliquant après dessiccation la solution de Brault, gomme iodo-iodurée;

2° En fixant et colorant par les vapeurs d'iode en vase clos pendant une heure par la méthode de Salm.

Les deux procédés donnent l'un et l'autre d'excellents résultats. Je préfère le premier dans lequel les préparations se conservent plus longtemps.

3. Brault et Loeper, La glycogénèse des organes et des annexes de l'embryon. Comptes rendus du *Congrès international* de 1900.

retrouve éparses dans le tissu de la rate en voie de développement.

Chez l'animal adulte ou chez l'animal jeune (on comprend que ceci ne concerne que les animaux) le glycogène ne peut être décelé *à l'état normal* dans la rate, dans les ganglions non plus que dans la moelle des os.

Les cellules médullaires auxquelles Dominici a donné le nom de mégacaryocytes n'en contiennent pas plus que les cellules en karyokinèse des centres germinatifs des ganglions ou de la rate.

On peut se demander encore sur quels dosages est faite l'affirmation de certains auteurs de la présence du glycogène dans la rate et la moelle osseuse normales.

Les appareils hématopoïétiques obéissent à la loi que M. Brault a énoncée il y a fort longtemps à propos des tumeurs et sur laquelle nous avons insisté ensemble à propos du placenta et des tissus de l'embryon : en dehors du foie et des muscles[1] un organe normal ne contient de glycogène que tant qu'il est en état de développement exagéré, ou d'activité anormale.

Aussi ne doit-on pas s'étonner de ne point rencontrer de glycogène dans les appareils hématopoïétiques normaux du chien, du lapin et du chat que j'ai examinés. Il n'en est pas de même à l'état pathologique. Je me suis servi, pour faire cette étude, du lapin chez lequel la réaction des appareils hématopoïétiques est intense et assez bien connue.

J'ai infecté deux lapins : l'un par le pneumocoque en injections intraveineuses, l'autre par le streptocoque en injections sous-cutanées.

Chez tous deux j'ai pu constater la réaction neutrophile très marquée dans la moelle et dans la pulpe splénique, même au troisième jour et déceler les grains glycogéniques dans un très grand nombre de cellules.

J'ai saigné un lapin quatre fois de suite à un jour d'intervalle et j'ai pu voir dans sa moelle osseuse, dans sa rate,

1. Je dois ajouter aussi aux organes normalement glycogénés le testicule. Voir M. Loeper et Ch. Esmonet, Le glycogène dans le testicule (*Bulletin de la Soc. anatomique*, 1902).

même un peu dans ses ganglions la présence de glycogène[1].

Enfin chez deux des lapins intoxiqués par la peptone et par le sérum d'anguille dont j'ai parlé plus haut, le glycogène s'est montré très net dans la moelle osseuse : chacun de ces lapins avait fait une réaction polynucléaire sanguine extraordinairement abondante, après une phase plus ou moins longue d'hypoleucocytose et d'hypopolynucléose.

Quelles cellules sont glycogénées dans ces différents cas ? On comprend qu'il ne soit pas très facile de répondre à cette question, vu la difficulté de faire des colorations doubles d'iode et de bleu de toluidine, ou d'hématéine par exemple. Malgré tous les essais que j'ai faits pour le testicule, ou pour le foie avec M. Esmonet, je n'ai pu encore obtenir de résultats. Les colorations ne tiennent pas et jamais elles ne se montrent électives.

Je crois pourtant pouvoir affirmer que le *mégacaryocyte* contient parfois du glycogène en assez grande abondance dans le cas de réaction intense de la moelle osseuse; j'en ai constaté également dans une cellule toute différente, le grand macrophage de la rate de Dominici : ce glycogène appartient-il en propre à la cellule ou provient-il des leucocytes qu'il détruit? Je l'ignore.

Quant aux polynucléaires, même à noyaux peu lobés, ils en contiennent certainement.

Je n'oserais dire que j'en ai vu dans le protoplasma des myélocytes basophiles ou des neutrophiles.

Ce qui tendrait à prouver que la présence du glycogène caractérise *à peu près* les éléments seuls de la série myélogène, c'est que les éléments colorables par l'iode sont excessivement rares dans la rate. Je n'en ai pas vu dans le thymus et en très minime quantité dans les ganglions ; bien entendu, je ne parle pas de la rate, du thymus, ou des ganglions normaux, mais bien de la rate, du thymus et des ganglions en réaction sous l'influence d'un poison, d'un agent infectieux, d'une saignée.

Il est très difficile de rechercher le glycogène dans les

1. On connait la réaction intense de ces organes indiquée par Dominici à la suite des saignées répétées.

organes hématopoïétiques de l'homme. L'état cadavérique le fait disparaître très rapidement. Aussi les quelques recherches que j'ai faites dans la moelle ou la rate sont-elles presque toujours restées négatives.

Le ganglion est un organe que l'on peut pourtant examiner facilement, à la suite des opérations chirurgicales.

On peut, en particulier, l'étudier au voisinage d'un cancer du sein, d'un cancer de la peau, etc. Soupault et Marcel Labbé[1] ont vu du glycogène dans les cellules du ganglion au niveau du creux sus-claviculaire, chez des malades porteurs de cancer de l'estomac. Il ne s'agit ici évidemment pas des ganglions envahis par le cancer, mais bien de ganglions en réaction intense, précancéreuse en quelque sorte. Le fait est possible, bien que je ne l'aie jamais vérifié dans les ganglions *non infectés*. Dans les ganglions infectés la glycogénèse est manifeste; mais il s'agit ici de glycogénèse de polynucléaires, d'éléments de pus, ce qui n'a rien que de très banal. J'ai pu vérifier le fait dans trois cas de cancer de la langue et deux de cancer de la face où les ganglions étaient presque tous glycogénés en certains points, mais presque tous infectés. Dans huit cas de cancer du sein non infectés et non cancéreux je n'ai pu déceler de glycogène; j'en ai vu, au contraire, dans les ganglions d'un volumineux cancer ulcéré du sein droit.

Les recherches faites sur les organes hématopoiétiques atteints de maladies propres, leucémie, lymphadénie, ne peuvent donner de résultats qu'à la condition d'être faites sur un organe retiré aussitôt après la mort, ou bien encore extirpé pendant la vie, dans un but thérapeutique. Ainsi M. Brault a constaté de notables proportions de glycogène dans le lymphadénome. J'en ai vu également dans de grosses tumeurs lymphadéniques au cou — et, fait plus intéressant, dans certains ganglions d'une leucémie lymphatique vraisemblablement aiguë. Je ne parle pas du thymus, de la rate ou de la moelle osseuse dont l'examen a été vicié du fait de l'altération cadavérique. Il n'en existe pas dans

1. Soupault et Marcel Labbé. *Revue de médecine*, 1898.

les adénites chroniques, non suppuratives à type plutôt hyperplasique, comme j'ai pu m'en assurer dans trois cas, dont l'un vraisemblablement syphilitique. Il me semble qu'il peut y avoir là un élément de diagnostic entre les formations inflammatoires et néoplasiques.

Les cellules fixes du tissu conjonctif ne sont pas glycogénées à l'état normal. Les cellules muqueuses, à prolongements ténus et nombreux, qui constituent le tissu conjonctif embryonnaire, contiennent par contre de notables proportions de glycogène. J'ai pu m'en assurer avec M. Brault pour ce qui est du tissu sous-péritonéal de l'embryon humain[1].

Les cellules musculaires lisses des organes et du tissu conjonctif de l'embryon ne m'ont paru contenir du glycogène que d'une façon très passagère. Par contre, il suffit chez l'adulte d'une irritation légère pour faire apparaître une très fine poussière glycogénique, surtout abondante à la pointe des cellules. C'est ainsi qu'il existe du glycogène dans les fibres lisses au contact du cancer de l'estomac, de l'intestin; au contact des foyers athéromateux (Brault); au contact des foyers tuberculeux enfin, au pourtour des inflammations subaiguës ou chroniques de l'appendice vermiculaire.

Il y a sept ans, lors d'une discussion importante à la Société de Biologie, MM. Kaufmann et Dastre ont étudié le glycogène dans la lymphe de la vache en se servant, pour recueillir cette lymphe, de la méthode de Colin.

Ainsi Dastre a trouvé 0gr,026 pour 273 grammes de lymphe, soit à peu près 0gr,095 p. 100. Ce glycogène est transformé en vingt-quatre heures par un ferment diastasique. Pour Dastre ce glycogène est fixé sur les éléments figurés, et ne se trouve jamais à l'état libre. Kaufmann s'appuie sur des recherches personnelles pour émettre une opinion contraire, celle du glycogène libre et dissous.

Je n'ai pas fait de dosage du glycogène dans la lymphe,

1. Brault et Lœper. Congrès de 1900. Section d'anatomie pathologique. Si je parle ici du tissu conjonctif, c'est qu'il a sa part, sans doute très active, dans la formation des nodules infectieux et que l'on ignore encore si les cellules uninucléées qui les constituent sont ou ne sont pas d'origine conjonctive ou lymphatique.

n'ayant à ma disposition que des animaux petits tels que le lapin, ou de moyen volume tels que le chat et le chien.

J'ignore, par conséquent, s'il existe du glycogène libre dans la lymphe normale ou non ; ce que je puis affirmer, c'est que, à l'état normal, pendant la digestion ou en dehors d'elle, il n'en existe pas dans les éléments cellulaires.

Par contre, chez les animaux infectés (il m'a semblé aussi chez un lapin saigné plusieurs fois), on peut déceler des grains glycogéniques dans les cellules de la lymphe. J'ai pu m'en assurer chez deux lapins adultes infectés par le bacille d'Eberth et par le streptocoque.

L'existence de glycogène dans les cellules de la lymphe chez l'animal infecté a déjà été indiquée par Salmon. Elle mérite qu'on y insiste, car elle semble démontrer la possibilité pour les éléments lymphoïdes de se glycogéner comme les éléments myéloïdes. Si le polynucléaire est plus fréquemment glycogène que le monucléaire, c'est que la plupart des leucocytoses abondantes sont des polynucléoses.

III. — LE GLYCOGÈNE DANS LES EXSUDATS, LE PUS ET LES FOYERS INFECTIEUX

Czerny a trouvé jusqu'à 70 milligrammes de glycogène dans un pus. Salmon a bien montré la constance de la glycogénèse des globules blancs dans les éléments du pus jeune, et plus particulièrement du pus blennorrhagique.

Par la méthode que j'ai indiquée plus haut, j'ai repris cette étude en ce qui concerne les exsudats tels que les pleurésies, ascites, méningites, arthrites, bulles et vésicules, foyers de pneumonie et de broncho-pneumonie, exsudats angineux, couennes diphtériques, crachats.

Je laisse à dessein de côté les exsudats cancéreux dans lesquels j'ai pu constater chimiquement, dans deux cas de cancer péritonéal secondaire, 0gr,70 à 0gr,80 de glycogène par litre alors que les énormes placards épithéliaux qui nageaient dans l'exsudat contenaient des granulations glycogéniques énormes[1].

1. Voir Brault. Le pronostic des tumeurs, *Monographies cliniques*, Masson et Cie, éditeurs, 1900.

Voici les résultats que j'ai obtenus :

Pleurésie tuberculeuse (éléments abondants, 70 L et 30 P).	0^{gr},25
Pleurésie tuberculeuse (éléments rares, presque exclusivement lymphocytes).	indosable.
Pleurésie pneumococcique.	0^{gr},62
— —	0^{gr},59
Pyothorax tuberculeux.	indosable.
Crachats pneumoniques, 50 grammes. . .	traces.
Crachats, bronchite purulente, pseudo-vomique, 125 grammes.	traces.
Crachats de tuberculose cavitaire fébrile.	traces.
— — — non fébrile.	indosable.
— — — diabète.	traces.
Sérosité articulaire rhumatismale p. 100^{cc}.	0^{gr},042
Poumon pneumonique, p. 1000^{cc}.	0^{gr},85

Il est possible de se rendre compte par ce tableau que les divers exsudats considérés contiennent presque tous du glycogène ; mais tandis que dans l'ascite mécanique le pyothorax tuberculeux, dans une pleurésie tuberculeuse pauvre en éléments cellulaires, le glycogène est peu abondant, indosable, il atteint un taux assez élevé dans la sérosité rhumatismale, la pleurésie purulente pneumococcique, les crachats et l'exsudat pneumonique.

Il y a donc un rapport réel entre la proportion de leucocytes et la teneur de l'exsudat en glycogène. Bien plus, cette proportion de leucocytes n'est pas la seule condition néces saire ; il faut des leucocytes vivants et c'est pourquoi certains crachats tuberculeux, certains pyothorax ou pleurésies bacillaires n'en contiennent pas.

Avant d'aller plus loin, il est utile de rechercher si véritablement, tout le glycogène que contient un exsudat provient des cellules migratrices qu'il contient, si en un mot il n'existe pas de glycogène libre.

Pour ce faire, il suffit de filtrer une sérosité pleurale pneumococcique riche en éléments cellulaires ou de la centrifuger et de faire le dosage dans le liquide qui, lui, ne contient plus d'éléments cellulaires.

On se rend aisément compte que le précipité obtenu par

l'alcool après l'action de la liqueur de Brücke est presque nul et que la quantité de sucre formé avec ce précipité est indosable.

Le glycogène est donc, dans les exsudats, exclusivement ou presque exclusivement fixé sur les éléments.

Lorsque les globules blancs s'altèrent, le glycogène qu'ils contiennent disparaît de leur protoplasma comme je le dirai tout à l'heure. Sans doute, on peut exceptionnellement rencontrer en dehors des globules blancs, des grains très rares de glycogène libre; mais ces grains sont rapidement détruits par les ferments contenus dans l'exsudat comme dans le pus (Achalme, Clerc).

Peut-être le sucre que contient *toujours* un exsudat, quel qu'il soit, provient-il en partie de cette transformation? Le fait est possible sans être certain, car ce ne sont pas les exsudats les plus purulents qui contiennent le plus de sucre. Il intervient ici des phénomènes de perméabilité pleurale ou péritonéale variable dont il faut tenir compte avant tout[1].

Chacun sait que le mérite de la découverte de la réaction dite iodophile des globules blancs, revient à Ranvier[2] qui la constata chez les batraciens et même chez l'homme.

Depuis cette époque, il a été publié un assez grand nombre de travaux sur la question; tous concernent la glycogénèse des éléments blancs du sang ou des phagocytes du pus. Je citerai surtout les recherches importantes de Gabritchewsky et de Czerny; celles plus récentes de Salmon, qui a publié sur ce sujet une thèse qui fait époque; enfin quelques notes, pour la plupart allemandes, de Kaminer, etc. Je dois ajouter à cette liste, écourtée, une communication toute récente de Sabrazès et Muratet [3]. Ces auteurs ont étudié surtout les exsudats et ont tiré de leurs constatations des conclusions intéressantes au point de vue clinique, mais peut-être un peu exclusives.

1. Avec M. Meillère, j'ai trouvé entre 40 et 60 centigrammes de glycose dans les liquides pleuraux ou ascitiques. Le glycose est détruit en général en deux à trois heures complètement.

2. Ranvier. Recherches sur les éléments du sang (*Arch. de Phys.*, 1875).

3. Sabrazès et Muratet. La réaction iodophile des cellules des exsudats. *Soc. de Biologie*, juin 1902.

Nous avons vu plus haut que le glycogène se rencontre dans le sang presque exclusivement dans les polynucléaires; aussi ne paraîtra-t-il pas étonnant de le constater surtout dans ceux des épanchements qui sont constitués par des polynucléaires.

Tout exsudat, quel qu'il soit, quelque rapide que soit sa formation, quelque peu intense que soit la réaction qui lui a donné naissance, peut être glycogène du moment qu'il contient en suspension des leucocytes polynucléaires.

Il sera nécessaire tout à l'heure de mettre un correctif à cette proposition : les exsudats lymphocytiques pouvant être eux aussi glycogénés.

J'ai examiné à cette occasion plus de 70 liquides différents : articulaires, d'origine rhumatismale ou blennorrhagique; pleuraux, d'origine pneumococcique ou streptococcique; péritonéaux, d'origine colibacillaire ou streptococcique, méningitiques, méningococciques ou pneumococciques[1], et toujours j'ai constaté du glycogène dans les polynucléaires que contenaient ces liquides.

Le glycogène apparaît dans ces leucocytes dès que ces leucocytes apparaissent eux-mêmes dans l'exsudat; aussi ne doit-on pas s'étonner de l'apercevoir dans le liquide du vésicatoire dès la formation de la bulle, dans le liquide des brûlures[2], dès l'infection de la phlyctène, dans la vésicule de la variole, de la varicelle, du zona, les bulles d'impétigo (Salmon).

Le glycogène persiste dans les éléments cellulaires tant que ces éléments conservent leur vitalité. Aussi peut-on en suivre la disparition dans ces pleurésies discrètes, à polynucléaires, qui se forment au contact du foyer pneumococcique et qui parfois régressent d'elles-mêmes; dans les liquides d'hydarthrose rhumatismale ou blennorrhagique, et dans l'exsudat du vésicatoire où le glycogène persiste vingt-

1. Les globules blancs du liquide de la méningite cérébrospinale sont *extraordinairement* glycogénés.

2. Le liquide des phlyctènes consécutives à l'application d'un corps chaud ne contient des polynucléaires que lorsque cette phlyctène est infectée. Ce fait, soit dit en passant, établit une distinction entre elles et les vésicules du zona, les pustules de la variole, les bulles du vésicatoire.

quatre heures environ, en dehors d'infection surajoutée, bien entendu.

Il est curieux de constater qu'il n'existe pas un parallélisme absolu entre la disparition du glycogène et la perte de l'aptitude des granulations neutrophiles à fixer les colorants tels que le triacide ou l'éosine-orange-bleu de toluidine (Dominici). Ces granulations sont plus résistantes que les grains glycogéniques, et l'on peut voir des éléments éclatés, dont les granulations sont éparses et se colorent nettement alors que le glycogène en a complètement disparu. On sait qu'Achalme[1] a constaté de l'amylase dans le pus; il en existe, quoique en faibles proportions, dans les exsudats histologiquement sinon macroscopiquement purulents; mais il est difficile de dire s'il existe un rapport quelconque entre cette augmentation de l'amylase et la disparition plus ou moins rapide du glycogène.

Je dois mettre à part les exsudats tuberculeux. Ici la formule paraît être, comme je l'ai indiqué expérimentalement avec M. Achard[2], comme Barjon et Cade l'ont vu chez l'homme, une polynucléose de début et une lymphocytose de la période d'état.

J'ai examiné dix pleurésies tuberculeuses dans un certain nombre desquelles on a trouvé le bacille de Koch. La plupart avaient comme formule : 30 à 40 polynucléaires et 70 à 60 lymphocytes. Presque tous les polynucléaires étaient glycogénés. J'en dirai autant d'une hydarthrose tuberculeuse du genou.

D'ailleurs, et ce fait me paraît intéressant, car il se trouvera confirmé encore plus loin lorsqu'il s'agira des nodules tuberculeux, *les lymphocytes eux-mêmes sont souvent glycogénés*. La figure 4 (planche XIII) en est un bel exemple[3].

Quand on s'adresse au pus véritable, les constatations sont variables.

Le pus jeune contient des proportions abondantes de

1. Achalme. *Soc. de Biologie*, 1900.
2. Ch. Achard et M. Lœper. Les globules blancs dans la tuberculose (*Soc. de Biologie*, déc. 1900).
3. Dans le liquide presque exclusivement lymphocytique de la méningite tuberculeuse, un très grand nombre de lymphocytes sont finement glycogénés.

glycogène; le pus actif en contient également; tous les éléments ne sont pas glycogénés parce que tous ne sont pas, au même moment de leur développement, dans le même état d'activité ou d'intégrité.

J'ai pu m'en assurer comme Salmon en examinant le pus blennorrhagique qui ne contient de glycogène que dans les premiers jours en général, et dans les blennorrhagies aiguës; le pus des abcès du rein, des ostéomyélites, des pleurésies purulentes, des arthrites purulentes, etc., voire des foyers péritonéaux. Le pus d'un grand nombre de salpingites n'en contient pas à l'époque, d'ailleurs, où ce pus est stérile[1]. Pour ce qui est du pus tuberculeux, *il est rare que l'on y puisse déceler du glycogène.*

Qu'il s'agisse de pyothorax, de pleurésie purulente, d'abcès froid, de tuberculose suppurée du rein, le glycogène y est rare, probablement à cause de la mort précoce et de la désintégration rapide des éléments. Et pourtant, au début le pus tuberculeux lui-même en contient.

Avec M. Nattan Larrier, j'ai examiné le pus des mammite tuberculeuses qu'il déterminait expérimentalement[2]; je l'ai vu constitué par des polynucléaires intacts et nettement, abondamment même glycogénés.

Le plus minime exsudat amygdalien, la plus petite couenne pleurale, contient des polynucléaires glycogénés.

Les crachats contiennent, eux aussi, presque toujours du glycogène. Il y en a peu dans l'œdème pulmonaire, dans la congestion pulmonaire passive. Il en existe beaucoup dans la congestion aiguë légèrement fibrineuse, dans la broncho-pneumonie, la bronchite aiguë, surtout dans la pneumonie que *ces infections évoluent chez un malade banal ou chez un diabétique*[3].

Dans la tuberculose pulmonaire chronique les crachats

1. J'ai examiné deux pus provenant de pyélites non tuberculeuses. Cespus n'étaient pas glycogénés, peut-être à cause du contact de l'urine qui pourtant a été centrifugée et examinée de suite.

2. Nattan-Larrier. Inoculation des liquides tuberculeux dans la mamelle de la cobaye pleine (*Soc. de biologie*, 1901).

3. Il me paraît inutile de donner ici le détail des 140 examens que j'ai faits.

sont peu glycogénés en général en dehors des poussées aiguës que j'ai indiquées plus haut parce qu'il existe à ce moment une plus grande quantité de leucocytes et de leucocytes jeunes encore à peu près intacts.

On peut dire que la glycogénèse des crachats est le miroir de la glycogénèse des foyers d'où ils proviennent. Brault a déjà signalé la glycogénèse des foyers de bacillose chronique : je crois que cette glycogénèse y est surtout intense lorsqu'il y a suppuration surajoutée; mais je n'oserais l'affirmer, car ces constatations sur le cadavre sont toujours délicates. Par contre, il est certain que les nodules infectieux de tuberculose aiguë granulique contiennent du glycogène en proportions notables, alors que les éléments qui les constituent ne sont pas des polynucléaires[1]. Le fait est surtout net expérimentalement chez le cobaye, le lapin, et surtout le chien. Chez cet animal, avec M. Esmonet, j'ai déjà signalé cette glycogénèse dans la tuberculose granulique du foie et du testicule[2].

Je n'ai pu obtenir de réactions avec la gomme iodée sur la paroi des abcès froids ou des pyothorax.

Je n'en ai pas trouvé dans une tuberculose cæcale primitive, non plus que dans une appendicite tuberculeuse alors que presque toutes les appendicites aiguës en contiennent des proportions notables.

De tous les foyers glycogénés, le plus remarquable est le bloc de pneumonie fibrineuse. Frerichs a déjà signalé le fait. Mais certains auteurs ont cru que cette glycogénèse caractérisait les pneumonies des diabétiques. Il n'en est rien. Toutes les pneumonies sont glycogénées et souvent de façon extraordinaire. Le glycogène n'y est pas toujours uniquement intracellulaire, mais il s'agit là sans doute d'altération cadavérique. Les éléments morts chassent leur glycogène dont les boules, assez volumineuses et moins denses, semble-t-il, circulent entre les cellules du réseau fibrineux (fig. 1, pl. XIII).

1. Je n'ai jamais pu voir de glycogène dans la cellule géante de l'homme. Il serait intéressant de faire cette recherche sur les cellules géantes des tissus frais de l'animal.

2. MM. Loeper et Ch. Esmonet. — La glycogénèse des tubercules granuliques du foie et du testicule (*Soc. anatomique*, février 1902).

Je ne crois pas que l'on puisse prétendre que le glycogène est intracellulaire pendant la maladie et qu'il s'extériorise au moment de la période de résolution, car cet aspect du glycogène est presque constant dans les autopsies de pneumonies, *à quelque date que survienne la mort;* et pourtant il est manifeste qu'au huitième jour de la pneumonie les leucocytes des crachats ne sont presque plus glycogénés et n'ont plus leurs réactions colorantes.

Si donc le phénomène que je viens de signaler paraît cadavérique, il est possible que dans le foyer actif, au fur et à mesure de la mort des éléments, il en existe un semblable, d'origine analogue, mais non identique.

Expérimentalement Salmon a déterminé des foyers purulents glycogénés. J'ai déterminé des foyers streptococciques glycogénés chez le lapin, et il est intéressant d'opposer la constance de cette glycogénèse des abcès aigus chez les animaux à l'absence de glycogénèse des abcès chroniques que l'on rencontre souvent chez eux. Tous les animaux d'ailleurs réagissent de même : le rat, le cobaye, le chien; il est inutile d'y insister.

Je dois signaler, avant de terminer ce chapitre, qu'à la suite d'injection de solution de glycogène à 1 p. 100 dans la cavité péritonéale du lapin et du cobaye, les quelques leucocytes qui apparaissent dans la cavité et *toutes les cellules de revêtement péritonéal* voisines de l'injection se glycogénisent de façon manifeste. Endothélium péritonéal et leucocytes polynucléés ou uninucléés jouent vis-à-vis du glycogène le rôle de macrophages.

Que devient le glycogène de ces éléments? Est-il détruit sur place? ou bien est-il transporté dans des organes profonds où il est digéré en quelque sorte en même temps que les leucocytes eux-mêmes ? Il est bien difficile de se prononcer pour l'une ou l'autre de ces hypothèses. J'apporte cependant un fait, qui me semble militer en faveur de la seconde : lorsqu'on injecte $0^{gr},30$ de glycogène dans la cavité péritonéale du cobaye on retrouve, dans le parenchyme splénique, de grosses cellules très glycogénées qui, à côté des grains glycogéniques, contiennent des fragments de leucocytes et

de particules ferriques et qui ne sont autre, que les gros macrophages de Dominici. Je ne prétends pas que ce procédé de destruction soit unique ni même constant[1]. Mais il suffit de savoir qu'il existe.

Quel rapport existe-t-il entre la glycogénèse des leucocytes du sang et la glycogénèse des leucocytes des foyers infectieux?

Salmon, qui a discuté la question, croit que la glycogénèse de l'un est consécutive à celle des autres.

Il me semble que l'inverse est plus vraisemblable[2]. En effet, les leucocytes accumulés dans les foyers infectieux se détruisent plus ou moins complètement sur place, ou sont détruits dans la rate et peut-être le foie. Ce sont des leucocytes *perdus* pour la circulation sanguine.

Il est plus vraisemblable d'admettre que, l'excitation des organes hématopoïétiques, la mise en train en quelque sorte de la leucopoïèse par un microbe ou par une toxine est le premier phénomène en date, et comme ces organes sont glycogénés dans une plus ou moins grande proportion il est naturel que le sang où ces leucocytes passent pour se rendre au foyer infecté présente, lui aussi, des leucocytes glycogénés. Ces leucocytes arrivent par diapédèse dans la plèvre, dans le poumon. Telles sont les trois étapes du voyage des leucocytes; telles sont également les trois étapes de la glycogénèse. Si très rapidement l'excitation cesse, l'infection disparaît, la leucocytose n'est plus nécessaire; les leucocytes diminuent dans le sang, et l'on n'y constate plus de glycogène : tel est le cas des angines où la leucocytose et la glycogénèse sont toutes deux passagères. Si l'infection persiste, la leucocytose et la glycogénèse persistent également.

Lorsqu'on ouvre un foyer infectieux purulent la glycogénèse disparaît dans les leucocytes du sang : le fait est très naturel; ces leucocytes deviennent inutiles puisque l'abcès est ouvert et le foyer déjà en voie de guérison.

1. Zobolotny et Salmon ont pensé que les grains d'amidon introduits dans la cavité péritonéale du cobaye étaient englobés par les gros macrophages, pris par la circulation porte et détruits dans le foie.

2. Il est possible également qu'il y ait parallélisme, et non succession entre les deux phénomènes.

Comme conclusion générale il est permis de dire :

I. La présence de glycogène dans les organes hématopoïétiques, les leucocytes circulants, à la suite d'infection, d'intoxication, de saignée même, indiquent que la glycogénèse obéit ici aux mêmes lois que dans tous les autres organes, dans tous les autres tissus. Elle est un indice d'hyperactivité, d'hyperformation; elle ne paraît pas avoir d'autre signification.

II. Cette glycogénèse n'est pas *particulière aux polynucléaires :* dans les organes hématopoïétiques elle apparaît dans les cellules souches et même dans le mégacaryocytes; dans les exsudats, on peut la voir dans des lymphocytes; dans le sang leucémique elle peut exister dans les cellules uninucléées; dans les foyers infectieux, elle est très nette non seulement dans les polynucléaires des abcès, mais aussi dans les cellules mésodermiques, conjonctives ou lymphocytes des nodules organisées.

Il semble donc que l'on puisse tirer de la glycogénèse des globules blancs du sang des indications diagnostiques de la présence d'un foyer infectieux important et durable.

Il ne semble pas que l'on en puisse tirer d'indications diagnostiques *de la nature* d'un exsudat ou d'un foyer infectieux : si, en effet, les cellules d'un exsudat *banal* sont le plus souvent des polynucléaires, celles d'un exsudat tuberculeux peuvent, elles aussi, être des polynucléaires; si les éléments sont souvent altérés dans le foyer tuberculeux, ils peuvent l'être dans un foyer banal relativement inactif; si, enfin, le polynucléaire est plus largement, plus massivement glycogéné que les autres éléments des exsudats ou des foyers infectieux, le lymphocyte l'est, lui aussi, dans un très grand nombre de cas, quoique plus finement, plus délicatement.

EXPLICATION DE LA PLANCHE XIII

Fig. 1. — Bloc de pneumonie franche aiguë au 6e jour.

L'exsudat alvéolaire *E* est constitué par un magma de cellules au milieu desquelles on distingue nettement les polynucléaires fortement glycogénés.

Fig. 2. — Éléments cellulaires d'une pleurésie séro-fibrineuse aiguë tuberculeuse.

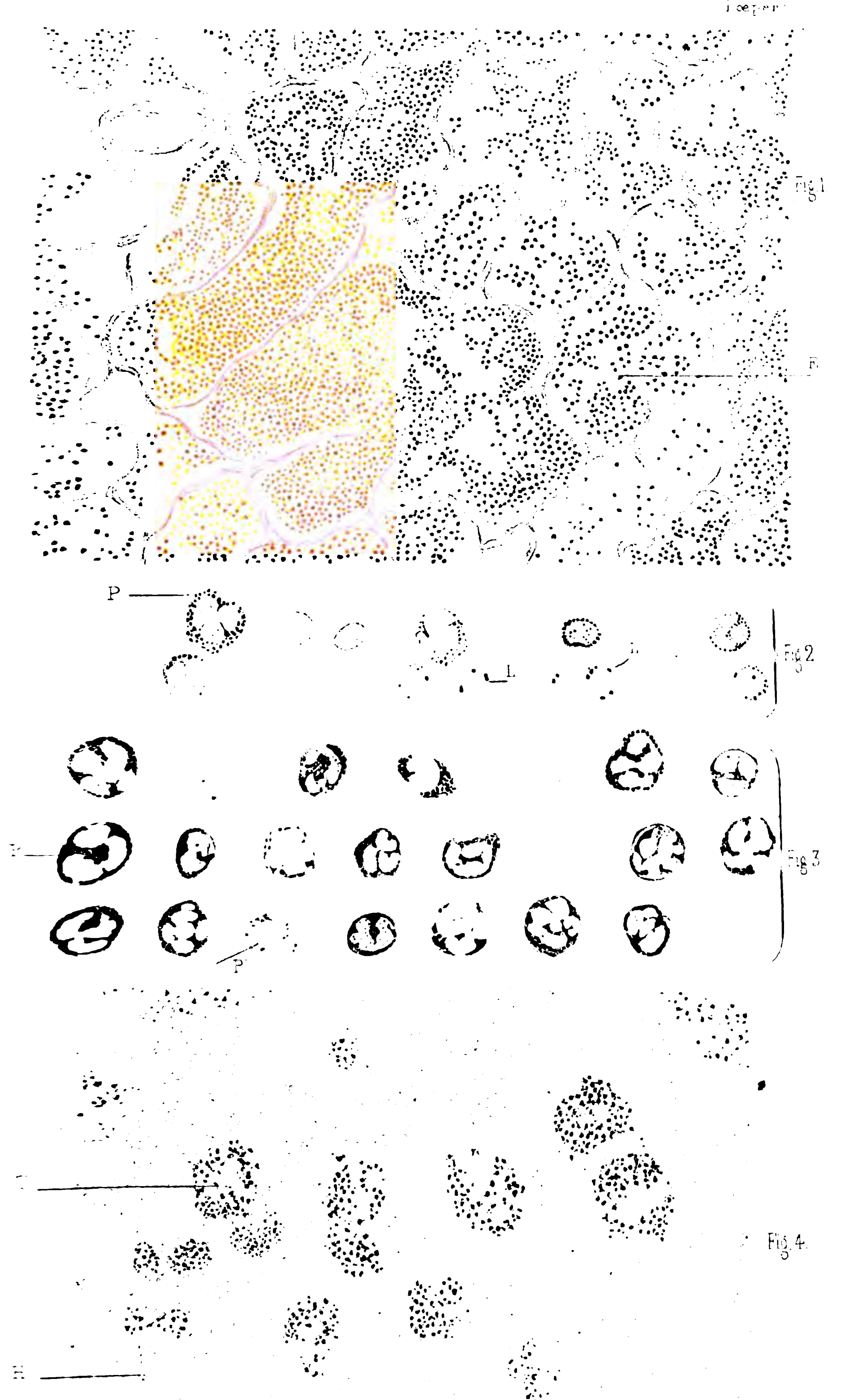
On y voit 5 ou 6 leucocytes polynucléaires *P* légèrement glycogénés et un assez grand nombre de lymphocytes *L* qui presque tous présentent des grains de glycogène.

Fig. 3. — Éléments cellulaires d'une hydarthrose rhumatismale.

Tous les éléments sont des polynucléaires, quelques-uns dépourvus de glycogène, la plupart abondamment glycogénés.

Fig. 4. — Coupe de foie de chien infecté de tuberculose granulique.

Le parenchyme hépatique *H* est absolument dépourvu de glycogène. Par contre les nodules tuberculeux *T* présentent tous une grande quantité de grains glycogéniques.


Fig. 1
F
P
L
Fig. 2
P
Fig. 3
P
Fig. 4
H

V

LÉSIONS EXPÉRIMENTALES DU REIN

PAR

MM. J. CASTAIGNE et F. RATHERY.

(PLANCHE XIV.)

Les lésions de l'épithélium rénal sont des plus difficiles à interpréter lorsqu'on étudie l'histologie pathologique du rein : les altérations que subit cet épithélium pendant l'agonie et après la mort, les difficultés d'une fixation parfaite des cellules nobles du rein constituent autant de causes d'erreur qui aboutissent à ce résultat que, mis en présence d'une coupe histologique de rein, il est très difficile d'affirmer si les lésions que l'on constate au niveau des épithéliums existaient avant la mort du malade, ou se sont formées depuis, ou sont dues à une mauvaise fixation.

Les lésions obtenues expérimentalement dans des conditions simples et toujours rigoureusement les mêmes et que l'on peut reproduire autant de fois qu'on le désire, sont faciles à interpréter et paraissent destinées à apporter beaucoup de lumière dans cette question encore si complexe des lésions épithéliales du rein ; aussi de très nombreux anatomo-pathologistes ont-ils étudié les altérations des épithéliums consécutives aux intoxications et aux infections expérimentales. Or il ne semble pas que, jusqu'à présent, tous ces travaux aient éclairci la nature et le rôle des lésions épithéliales du rein chez l'homme.

C'est que, à notre avis, on ne s'est pas suffisamment préoccupé des méthodes de fixation et de coloration du rein;

or, pour pouvoir interpréter une lésion rénale, la condition essentielle, c'est d'être en possession d'une technique qui permette d'éliminer les causes d'erreur provenant d'une fixation défectueuse, et nous verrons que ces causes d'erreur sont nombreuses.

Dans ce travail, nous nous proposons de montrer d'abord quels sont les écueils à éviter dans les expérimentations que l'on fait sur le rein, et dans ce but, nous passerons en vue les différentes méthodes de fixation employées, en montrant leurs avantages ou leurs défectuosités.

Ensuite nous aborderons un des groupes de lésions expérimentales qui, selon nous, sont le plus faciles à interpréter: les lésions que l'on produit au niveau d'un rein, par altérations aseptiques ou septiques de l'autre rein.

I. — TECHNIQUE DE NOS EXPÉRIMENTATIONS

Notre but dans cette étude est de préciser exclusivement l'état des épithéliums du rein (surtout celui des tubuli contorti) sans nous préoccuper — pour le moment du moins — des glomérules : ce qu'il nous fallait donc posséder, c'est une méthode de fixation et de coloration qui lèse le moins possible ces tissus.

Or, à ce point de vue, tous les histologistes sont d'accord : l'épithélium des tubuli contorti est une des cellules les plus facilement altérables de l'économie. De cette connaissance acquise découlait une double série de précautions à prendre dans nos expériences : tout d'abord, n'employer jamais dans le cours de nos recherches sur les animaux, de substances antiseptiques ou anesthésiques capables à elles seules de produire des lésions et chercher le moyen de prélever les reins sans produire de lésions traumatiques ou autres; en deuxième lieu, étudier les modes de fixation, d'inclusion et de coloration, de façon à obtenir des résultats toujours comparables entre eux.

Nous commencerons par envisager ce deuxième point, car logiquement, pour pouvoir étudier quel est le meilleur moment et le meilleur procédé de prélever le rein à l'animal

en expérience, il faut auparavant être sûr de la méthode de fixation et d'inclusion que l'on emploie.

1° *Technique histologique.*

Nous avons expérimenté successivement sur des reins normaux les diverses méthodes classiques de fixation et celles que l'on a indiquées comme donnant spécialement de bons résultats pour l'épithélium si fragile des tubes contournés.

Nous allons d'abord exposer avec les détails nécessaires la méthode qui nous a donné de bons résultats et qui est celle que Sauer[1] a préconisée dans un très intéressant article de technique. Nous étudierons ensuite les résultats que nous avons obtenus avec les autres méthodes de fixation et nous montrerons les points par lesquels elles nous semblent défectueuses, ainsi que les avantages qu'elles peuvent présenter.

A. *Méthode de Sauer :* le procédé de fixation et de coloration préconisé par Van Gehuchten et modifié par Sauer, a été employé par nous avec diverses variantes et nous nous sommes arrêtés à la technique suivante qui nous semble la plus fidèle, mais qu'il faut suivre dans ses moindres détails si l'on veut avoir des résultats toujours comparables entre eux.

Le liquide fixateur doit être préparé extemporanément de la façon suivante :

Alcool absolu	60
Chloroforme pur	30
Acide acétique glacial	10

Les morceaux à fixer doivent être petits et peu épais.

On les laisse 3 h. 1/2 dans le mélange, on les porte directement dans l'alcool absolu où ils restent 20 heures.

Puis, on fait passer successivement les pièces pendant 2 heures dans un premier mélange (2 parties alcool absolu, 1 partie xylol); 1 heure dans un second mélange (1 partie alcool absolu, 2 parties xylol); 2 heures dans le xylol pur à 37°; 2 heures dans xylol paraffine à 37°; 3 heures à

1. SAUER, *Arch. f. mikr, Anat.*, 1895, p. 109.

5 heures paraffine à 40°; 1/2 heure dans la paraffine à 50°.

Les coupes doivent être colorées de la façon suivante pour bien voir les parties constituantes de l'épithélium.

On les plonge d'abord dans une solution d'alun de fer à 1 1/2 p. 100 pendant 1 heure à 2 heures; on les lave rapidement dans l'eau distillée. On plonge ensuite les lames (après avoir enlevé la paraffine) dans des tubes de Borrel contenant la solution suivante :

Solution aqueuse d'hématoxyline à 0,5 p. 100. .	100 c.c.
Permanganate de K, solution aqueuse instantanée à 1 p. 100	1 c.c.

Ce mélange ne peut servir qu'une fois car il s'altère très vite. On laisse les préparations au minimum 3 heures.

Lavage très prolongé dans l'eau distillée courante (12 heures à 24 heures).

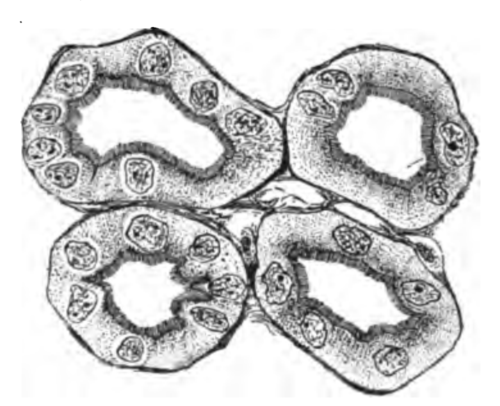


FIG. 1. — Fixation et coloration de Sauer.

On décolore les coupes dans une solution d'alun de fer (solution aqueuse à 0,50 p. 100).

Il faut suivre la décoloration sous le microscope. Lorsque le protoplasma cellulaire se présente avec une coloration bleue variant du bleu pâle au bleu foncé selon les désirs de l'opérateur, et lorsque la bordure en brosse apparaît comme une bande claire incolore, on plonge la préparation dans l'eau distillée, puis dans l'alcool à 90°; enfin on prépare un mélange ainsi formé :

Alcool absolu.	15 centimètres cubes.
Solution de fuchsine acide. .	II à III gouttes.

On met une goutte du mélange sur la préparation, la coloration se fait très vite et doit être surveillée sous le

microscope; lorsque la bordure en brosse et la basale des cellules se colore en rouge franc, tandis que le protoplasma est violet, on arrête la coloration par l'alcool absolu, on passe au xylol et on monte au baume.

Les préparations ainsi obtenues montrent les tubes contournés avec l'aspect suivant (figure 1 et planche A) : la lumière du tube est plus ou moins accusée selon les points, mais toujours elle existe et est vide, ne contenant jamais de liquide albumineux ni de boules hyalines. Les cellules qui limitent cette lumière reposent sur une membrane basale colorée en rouge intense; chacune d'elles se compose d'un protoplasma qui, à un fort grossissement, semble composé de fines granulations colorées en violet, serrées perpendiculairement à la membrane basale dans la portion sous-nucléaire, diffuses dans la portion sus-nucléaire, toutes reliées entre elles par des filaments protoplasmiques plus ou moins visibles. Vers la lumière du tube le protoplasma est couronné par la bordure en brosse colorée en rouge et dont on distingue très nettement la striation; la réunion des bordures en brosse forme une ligne continue limitant la lumière du tube. Au centre du protoplasma on trouve un noyau unique coloré en violet noirâtre et dans lequel on distingue très nettement un réseau de linine et des grains chromatiques. Chaque cellule ne contient pas forcément un noyau, en raison du point sur lequel aura porté la section : habituellement sur cinq ou six cellules composant un tube, on voit trois ou quatre noyaux.

Nous ne voulons pas affirmer que nous obtenions par ce procédé de fixation la structure normale de l'épithélium rénal; nous ne pouvons pas savoir si nos réactifs ne modifient pas les cellules et ne sont pas jusqu'à un certain point la cause de telle ou telle configuration de la cellule ou de tel ou tel aspect du protoplasma. Ce que nous cherchions à obtenir, c'est un procédé permettant de fixer les cellules dans toutes leur parties (basale, protoplasma, noyau, bordure en brosse); c'est surtout une méthode grâce à laquelle nous obtenions des préparations toujours identiques entre elles, si les reins sont normaux et prélevés avec les mêmes précautions.

Or, à ce double point de vue, la méthode de Sauer répond complètement à nos *desiderata:* nos figures sont toujours semblables (quand le rein est normal) à celles que nous représentons, et du moment que toutes les fois que le rein est normal, on obtient cet aspect avec cette méthode de fixation, dès que l'aspect sera modifié on sera en droit de dire qu'il s'agit d'une lésion et non d'un vice de fixation.

B. *Les autres méthodes de fixation* ont été étudiées par nous avec les plus grandes précautions et un grande quantité de fois, nous allons exposer brièvement nos résultats sans les faire suivre d'aucun commentaire.

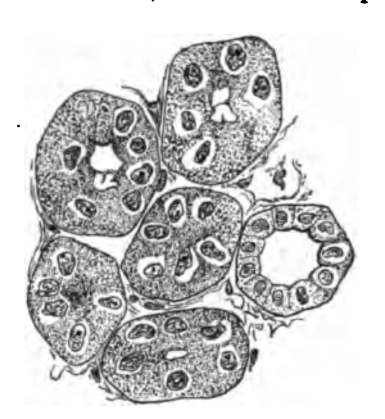


Fig. 2. — Fixation à l'alcool.

Le liquide de Muller fut essayé comme fixateur selon la méthode classique (un ou deux jours dans le Muller, puis passage dans les alcools successifs). Les résultats furent déplorables : l'épithélium est desquamé par places, abrasé partout ailleurs; les noyaux sont très faiblement colorés, les granulations protoplasmiques se colorent mal, il n'y a pas trace de bordure en brosse.

L'alcool, soit que l'on fixe directement le rein dans l'alcool absolu, soit que l'on fasse des passages successifs dans des alcools de concentration progressive, nous a donné des résultats médiocres, comme en peut s'en rendre compte sur la figure 2. Les cellules épithéliales des tubuli contorti, très gonflées, remplissent complètement la lumière du tube et se confondent entre elles, de telle sorte que le tube semble rempli par une masse de protoplasma granuleux, non différencié en cellules et parsemé de noyaux assez bien colorés. Les épithéliums des tubes droits sont beaucoup mieux fixés, comme on peut s'en assurer sur la figure 2.

L'alcool nitrique a été essayé comme fixateur à divers titres de concentration. Les cellules des tubes contournés

sont un peu mieux fixés qu'avec l'alcool seul, mais il s'en faut que la méthode atteigne la régularité et la sûreté du procédé de Sauer.

Le formol employé à 10 p. 100 et à 5 p. 100 (de la solution classique du commerce) donne de mauvaises fixations. On ne constate pas de plateau ; la plupart des cellules sont desquamées et très abrasées, ne formant plus qu'un magma qui contient le noyau.

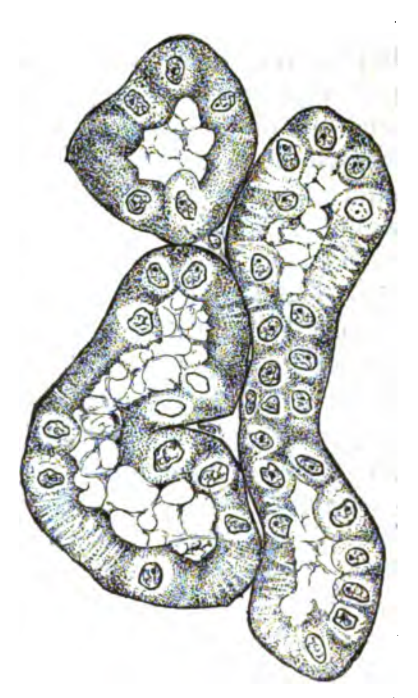


Fig. 3. — Fixation au Zenker.

Le liquide de Bouin (formol, acide acétique, acide picrique, sublimé), qui est un bon fixateur, nous a donné pour le rein des résultats assez comparables au formol, c'est-à-dire très insuffisants pour le but que nous nous proposions.

Le sublimé acétique donne également de mauvaises préparations, assez comparables aux précédentes et pouvant se résumer ainsi : absence de plateau, cellules desquamées ou abrasées.

Le liquide de Zenker fut expérimenté un très grand nombre de fois par nous, parce que nous en attendions de très bons résultats. Nous employâmes d'abord la formule classique donnée par Henneguy. Puis nous avons essayé le mélange usité dans le laboratoire de M. Retterer, dons nous avons suivi absolument la technique[1].

1. Saturer à chaud 100 centimètres cubes de liquide de Muller avec du sublimé, refroidir, décanter et ajouter 5, 3, ou 2 p. 100 d'acide acétique. On met les pièces dans ce mélange à l'étuve à 30°, pendant 7 à 8 heures ; ou bien encore 4 heures seulement dans le mélange complet et 18 à 20 heures dans le liquide de Zenker non acidifié. Nous avons utilisé cette méthode avec

Les résultats que nous avons obtenus sont médiocres dans leur ensemble, comme on peut s'en assurer par la figure 3. Tous les points de la coupe ne sont pas également mal fixés, mais nous n'avons, dans aucun cas, pu obtenir des préparations qui, dans leur ensemble, présentent des épithéliums que l'on puisse considérer comme normaux. Dans la plupart des cas, on trouve les cellules desquamées n'étant plus représentées que par leur noyau et la partie sous-nucléaire du protoplasma. Dans certains même, le noyau a disparu et la cellule n'est plus représentée que par une mince bordure granuleuse. Lorsque le noyau est conservé, ce qui est la règle, il semble contenu dans un espace vésiculeux clair, parce que les granulations protoplasmiques ont disparu autour de lui. Dans beaucoup de cellules, enfin, comme l'on peut s'en assurer sur la figure, on constate l'état spécial de la cellule, décrit sous le nom d'altération vésiculeuse, ou d'état vacuolaire (nous y reviendrons dans le paragraphe suivant). La lumière des tubes est envahie, dans le plus grand nombre des cas, par des débris cellulaires, et quelquefois par des boules sarcodiques; on ne trouve pas de bordure en brosse. Seuls les épithéliums des tubes droits sont bien fixés, mais cela ne nous surprend pas, puisque nous avons vu que les fixateurs qui étaient les moins bons pour les épithéliums des tubes contournés, n'altéraient pas ceux des tubes droits qui certainement sont beaucoup moins faciles à léser.

L'*acide osmique* a été employé seul à 1 p. 100 en laissant les pièces un temps variable (20 minutes, 3 heures, 16 heures), ou associé (mélange à parties égales de liquide de Muller et d'acide osmique à 1 p. 100).

Le liquide de Flemming fut employé soit sous forme de réactif fort, soit sous forme de réactif faible, en faisant varier la durée de séjour, et en prenant toujours des morceaux de très faible épaisseur.

Le liquide d'Hermann (platino-acéto-osmique).

toutes ses variantes. Ces détails et plusieurs autres nous ont été obligeamment fournis par notre excellent collègue Branca, que nous remercions de son obligeance.

Le liquide de Podwysowski (sublimé chromo-acéto-osmique).

Tous ces fixateurs nous ont donné des résultats assez comparables entre eux, quoique cependant certains mélanges soient plus recommandables que d'autres (Podwysowski, Hermann et Flemming fort). Ce que l'on peut relever en faveur de ces fixateurs, c'est que le noyau est extrêmement bien différencié, et qu'on peut étudier tous les détails de sa structure.

Dans les préparations les meilleures (fig. 4) les cellules sont conservées dans leur forme et leur dimension, du moins en grande majorité. La bordure en brosse est visible, mais ne forme pas un revêtement continu à la surface interne du tube; elle manque en certains points où le protoplasma a tendance à émettre des boules sarcodiques ou quelques granulations protoplasmiques. Le noyau est admirablement bien fixé, mais autour de lui existe un espace clair qui ne doit jamais se trouver dans les bonnes préparations de rein normal.

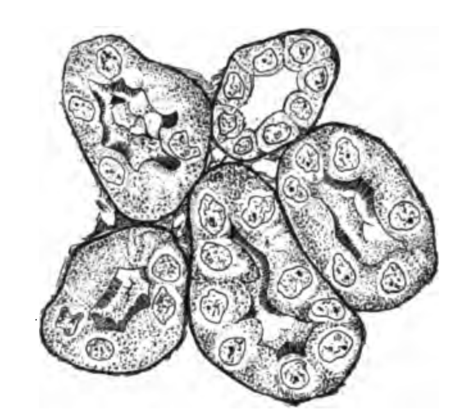


Fig. 4. — Fixation au Flemming fort.

Dans les préparations plus mauvaises (fig. 5), nous trouvons, comme dans celles obtenues par le Zenker, des altérations répondant à ce que Cornil et Brault décrivent sous le nom d'*état vacuolaire* des cellules. C'est, disent-ils, une altération dans laquelle « les cellules présentent des ventres en relief, clairs et vides, ou contenant au contraire une substance légèrement teintée ou grenue. La membrane cellulaire soulevée du côté de la lumière du tube par cette distension de la cellule est très mince. Cette paroi peut même manquer et les cavités creusées dans les cellules s'ouvrent directement dans la lumière des canaux contournés ». Nous retrouvons

cet état spécial de la cellule épithéliale des tubes contournés dans les figures III et V ; or, ici, il ne saurait s'agir d'altérations morbides de l'épithélium, puisque nous les avons retrouvées dans de nombreux reins d'animaux sains, alors que la fixation était mauvaise. C'est bien aussi l'opinion de Renaut et de son élève Hortolès qui admettent que les cellules du rein sont contractiles et que le protoplasma, sous l'influence de certains réactifs revient sur lui-même et laisse

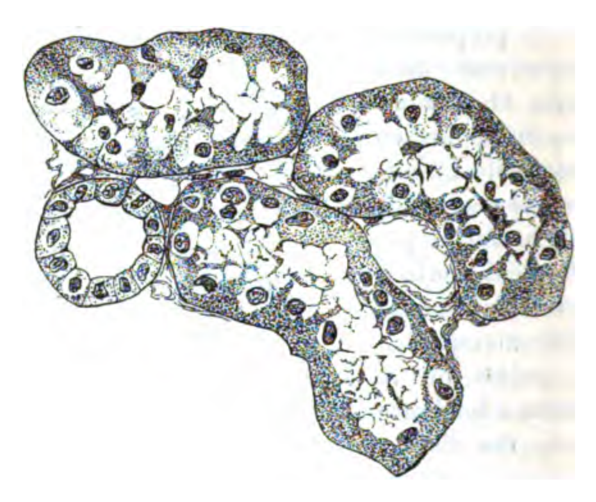


Fig. 5. — Fixation au Flemming faible.

échapper une certaine partie de son contenu sous forme de gouttelettes liquides, ce qui produit une vacuole dans la cellule. Cornil et Brault admettent bien que l'état vésiculeux peut bien reconnaître ce mode de production, mais ils croient que certaines lésions pathologiques affectent aussi cet aspect; ils se basent pour soutenir cette opinion sur « ce que sur le rein de l'homme mort depuis 24 heures ou 36 heures, quel que soit le réactif employé, on ne peut produire l'état vacuolaire ou même vésiculeux ».

Cette constatation est très exacte et cela tient à ce que l'altération vacuolaire ne se produit que sur des cellules contractiles, c'est-à-dire encore vivantes. Lorsqu'on fait l'autopsie 24 heures ou 36 heures après la mort, les cellules

ont déjà subi, depuis longtemps, l'altération cadavérique ; sur certains reins c'est la desquamation cellulaire simple qui s'est produite ; chez d'autres, c'est l'abrasement de toute la portion sus-nucléaire; chez d'autres enfin, c'est l'état vacuolaire avec expulsion de boules sarcodiques. A ce moment, les réactifs ne sont plus capables de produire cette altération si elle n'existait déjà ; mais sur le rein frais encore vivant, tel qu'il faut le prendre pour une bonne méthode expérimentale, la mauvaise fixation peut provoquer l'altération vésiculeuse. Ce que nous pouvons dire enfin au sujet de cet aspect spécial de la cellule, c'est que nous l'avons trouvée fréquemment sur nos reins normaux mal fixés, et recueillis après la mort de l'animal; jamais nous ne l'avons trouvée dans les reins — même très lésés — si la fixation était bonne.

Arrivés à la fin de notre étude sur les différents procédés de fixation, nous tenons à faire remarquer que ce serait dépasser notre pensée que de rejeter d'une façon systématique tous les procédés autres que celui de Sauer qui nous a paru le meilleur. Les procédés à base d'acide osmique notamment devront toujours être employés parce qu'ils donnent les plus belles figures nucléaires et qu'ils permettent de reconnaître la dégénérescence graisseuse. De plus, d'autres auteurs plus habiles ou plus heureux que nous parviendront peut-être, avec un des procédés qui n'a pas été fidèle entre nos mains, à avoir des figures toujours comparables entre elles et mettant en relief toutes les parties constituantes de la cellule. Ce que nous avons voulu simplement indiquer, c'est que nous avions expérimenté toutes ces méthodes et que seule, celle de Sauer nous avait donné des résultats toujours superposables, et que c'est elle qui mettait le mieux en relief, dans leur ensemble, toutes les parties constituantes de l'épithélium des tubuli contorti.

2° *Précautions à prendre pour le prélèvement du parenchyme rénal. — Altérations cadavériques.*

A. *Précautions pour les opérations expérimentales.* — On sait que les anesthésiques agissent tous plus ou moins sur le

rein en le lésant, aussi nous abstenons-nous d'endormir nos animaux en expérience, soit pour les opérer, soit pour les tuer : nos interventions ont porté exclusivement sur des lapins et des cobayes, que nous opérions en les faisant immobiliser par un aide, ce qui nous semble préférable aux appareils de contention classique qui, lorsque l'animal se débat, peuvent comprimer trop fortement les vaisseaux du cou, produire des crises convulsives et entraîner de la congestion rénale avec altérations épithéliales consécutives.

Nous opérions nos animaux sans l'emploi d'aucun antiseptique pouvant léser le rein : c'est dire que nous pratiquions exclusivement l'asepsie; les mains de l'opérateur et la peau de l'animal, par excès de précaution, n'étaient même pas passées au sublimé : nous nous contentions de l'eau bouillie, du savon et de l'alcool. Après les interventions, nous ne mettions sur la suture de l'animal aucune substance antiseptique.

Nos premières opérations sur le rein furent faites par voie abdominale ; ultérieurement nous avons préféré la voie lombaire qui permet de trouver facilement le rein, sans être obligé de mettre l'intestin à découvert.

B. *Précautions pour prélever le rein dont on veut faire l'examen histologique.* — On ne doit jamais, dans une étude expérimentale, tenir compte des lésions constatées sur des reins qui ont été prélevés un certain temps après la mort de l'animal. Les *altérations cadavériques* des reins de lapin et de cobaye sont en effet très rapides et très marquées. Nous avons sacrifié une série de lapins sains et nous avons prélevé leurs reins pour en faire l'examen histologique immédiatement, 10 minutes, 20 minutes, une demi-heure, 1 heure, 12 heures, 24 heures après la mort de l'animal. Nous avons constaté que les altérations cadavériques étaient très prononcées dès la première heure après la mort; il est même à remarquer que ces lésions ne sont guère plus avancées après 24 heures qu'après 2 heures; c'est dans la première heure surtout que ces modifications se produisent, et elles sont très nettes dès le premier quart d'heure. Les altérations des épithéliums des tubes contournés sont surtout de deux

ordres : ou bien les cellules se sont détachées de leur membrane basale et sont libres dans la lumière du tube; ou bien l'épithélium qui est resté en place laisse échapper des boules sarcodiques qui s'épanchent dans la lumière, en détruisant par places la bordure en brosse.

Dans toutes les expérimentations que nous rapporterons, le rein a été prélevé sur l'animal vivant, et nous admettons, pour les raisons que nous venons d'indiquer, que chez le lapin et le cobaye — tout au moins — on ne peut tenir compte des lésions épithéliales qui ont été décrites sur des reins prélevés après la mort de l'animal.

On s'est posé la question (Sauer) de savoir s'il est préférable, une fois le rein enlevé, de prélever immédiatement des fragments de l'organe pour les plonger de suite dans le réactif fixateur, ou s'il vaut mieux attendre quelques instants afin que le rein ait eu le temps de se refroidir. Nous avons étudié pour cette raison ce que devenait le rein enlevé de la cavité abdominale, si l'on attendait dix minutes ou un quart d'heure pour le plonger dans le fixateur, et nous avons vu que très rapidement les altérations cadavériques déjà décrites se produisaient.

Nous conseillons donc de prélever le rein sur l'animal vivant et d'en sectionner aussitôt de petits fragments que l'on plonge dans le réactif fixateur. C'est la méthode que nous avons employée dans toutes nos études expérimentales.

En résumé, à notre avis, pour qu'une expérimentation sur un rein d'animal ait de la valeur, il faut que le rein à examiner ait été prélevé avant la mort, fixé immédiatement avec la méthode de Sauer, et que pour les expérimentations faites auparavant dans le but de produire les lésions rénales que l'on veut étudier, on ne se serve jamais d'anesthésique ni d'antiseptique qui à eux seuls lèsent le rein. Si l'on ne tient pas compte de toutes ces précautions, on ne saurait obtenir de résultats comparables, et on ne pourrait pas savoir si les lésions du rein sont bien dues à la cause que l'on veut étudier.

II. — LÉSIONS D'UN REIN CONSÉCUTIVES AUX ALTÉRATIONS ASEPTIQUES OU SEPTIQUES DE L'AUTRE REIN

Les constatations que nous enregistrons ici nous ont été suggérées pour ainsi dire par des surprises d'expérimentations. Nous faisions à des animaux des ligatures unilatérales d'uretère, de vaisseaux du rein, etc., pour étudier les lésions que présentait le rein dont les vaisseaux étaient liés: or, nous fûmes très étonnés de constater que plusieurs des animaux ainsi opérés moururent avec des accidents rappelant l'urémie. L'idée nous vint alors, de rechercher systématiquement les lésions que présentait le rein opposé à celui sur lequel on provoquait des lésions notables aseptiques, ou septiques. Cette question nous semblait très intéressante, car elle se rapportait à la question des néphrites unilatérales dont l'étude est tout à fait à l'ordre du jour en ce moment; il se trouva de plus que, grâce à cette étude expérimentale, nous pûmes mettre en relief l'existence d'une lésion fondamentale de la cellule hépatique, que depuis lors nous avons retrouvée dans un grand nombre de cas d'altérations rénales. Dans l'exposé de nos recherches, nous étudierons d'abord très rapidement la façon dont se sont comportés nos animaux après les lésions unilatérales du rein que nous leur avions provoquées; nous verrons ensuite quelles sortes de lésions nous avons trouvées à l'examen histologique et comment on peut les interpréter.

A. *Accidents consécutifs aux lésions expérimentales portant sur un seul rein.* — Nous ne reviendrons pas sur l'ensemble des précautions expérimentales que nous avons prises dans tous les cas; parmi les animaux mis en expérience, les uns survécurent et nous en laissâmes quelques-uns vivre afin d'étudier les lésions à une très longue échéance; mais la plupart furent sacrifiés assez rapidement afin de préciser le début des altérations rénales; les autres moururent spontanément et dans notre statistique nous ne tenons compte que des cas de mort qui survinrent du fait des seules lésions rénales, et sans qu'à l'autopsie on ne puisse trouver de lé-

sions macroscopiques ou histologiques permettant d'interpréter la mort d'une autre façon.

1° *La néphrectomie unilatérale* fut pratiquée chez 11 lapins, tous supportèrent très bien cette opération et très peu de jours après, se mirent à reprendre du poids, et nous les sacrifiâmes tous dans un laps de temps variant de quelques jours à six mois après leur néphrectomie, afin de savoir si à un moment quelconque ils avaient présenté des altérations pathologiques du rein opposé.

2° *La ligature unilatérale de l'artère rénale* fut faite chez 25 lapins : 8 moururent dont 6 avant le 15e jour, et les deux autres du 15e au 33e jour.

Si pour la commodité de la statistique nous ramenons à 100 le taux de la mortalité, nous voyons que la mort survint dans 32 p. 100 des cas.

3° *La ligature en masse du pédicule rénal* porta sur 13 lapins : 5 moururent dans les délais suivants : 3 jours, 4 jours, 8 jours, 11 jours et 17 jours ; les autres furent sacrifiés assez rapidement, car tous semblaient avoir leur santé profondément troublée du fait de la ligature. Mais même alors que nous ne faisons porter la statistique que sur les animaux morts spontanément, nous obtenons le chiffre de 39 p. 100.

4° *La ligature unilatérale de l'uretère* fut pratiquée chez 15 lapins : 5 moururent entre le 2e et le 15e jour et un autre fut sacrifié 7 jours après la ligature, alors qu'il était évident que les accidents devenaient menaçants et allaient entraîner la mort. La statistique nous donne donc le chiffre énorme d'une mortalité de 40 p. 100 ; c'est lorsque l'uretère est ligaturé soit seul, soit avec les autres organes du hile, que les accidents surviennent surtout.

Nous avons laissé survivre jusqu'à présent deux des animaux opérés afin de pouvoir étudier comment se comporte la nutrition jugée par les prises de poids successifs.

En opérant sur de jeunes lapins, nous avions quelques chances de plus d'avoir une longue survie et, d'autre part, nous adressant à des lapins qui en raison de leur âge devaient augmenter de poids chaque jour, nous étions sûrs d'avoir une courbe de poids plus intéressante ; les deux

courbes sont comparables et nous n'en étudierons qu'une seule ; notre lapin fut opéré le 7 juin, on lui ligatura l'uretère gauche, il pesait à ce moment 758 grammes. Jusqu'au 3 juillet, c'est-à-dire pendant 26 jours, le poids diminua, subissant des oscillations journalières, mais ne remontant jamais à 758 grammes. Le 3 juillet il atteignait 875 grammes et depuis lors il augmenta graduellement tous les jours pour atteindre aujourd'hui (11 août) 1 190 grammes. Si nous en jugeons d'après ces deux courbes et d'après les cas de mortalité que nous avons observés, c'est donc pendant les 20 premiers jours que les accidents graves sont surtout à redouter; après ce temps, soit que l'organisme s'accoutume, soit que la cause de la maladie même cesse, les animaux retrouvent peu à peu (en apparence du moins) leur état normal.

5° *Des pointes de feu* furent pratiquées sur un rein de lapin avec un thermo-cautère au rouge que l'on éteignait en l'enfonçant dans la substance corticale. Deux expériences furent ainsi faites les 31 mai et 21 juin; les animaux furent sacrifiés : le premier, 2 mois 1/2 ; le second, 1 mois 1/2 après cette opération.

6° *Des traumatismes unilatéraux* du rein furent pratiqués sur deux lapins. Lorsque M. Tuffier étudia les lésions expérimentales produites par traumatisme du rein, il avait noté que les animaux présentaient souvent des troubles de l'urination du rein non traumatisé; on connaît d'ailleurs les cas d'anurie consécutive chez l'homme à un traumatisme d'un seul rein. Une de nos expériences reproduisit à un degré plus élevé encore ce que l'on constate en clinique humaine : l'animal mourut après avoir été anurique et avoir présenté des accidents urémiques, 26 jours après qu'on lui avait pratiqué un très violent traumatisme du rein gauche.

L'autre animal, après avoir présenté beaucoup d'albumine dans ses urines et avoir dépéri, reprit peu à peu son aspect normal et fut sacrifié 2 mois après.

7° *Les lésions toxiques et infectieuses* devaient à plus forte raison retentir sur l'autre rein. La preuve en a été fournie, d'ailleurs par M. Albarran, qui, injectant dans le bout supérieur d'un uretère préalablement lié, une culture de coli-

bacille, produisit des lésions suppuratives dans l'autre rein à l'exclusion de tous autres organes.

Nous avons répété des expériences analogues, pour savoir si, au début, tout au moins, les lésions étaient comparables à celles que nous avions produites sur le rein opposé par lésion aseptique d'un rein : à un lapin nous avons injecté en plein parenchyme rénal après ligature de l'uretère, 2 centimètres cubes d'une solution de sublimé à 1/1 000 ; à un autre nous avons injecté de la même façon 2 centimètres cubes d'une culture virulente de staphylocoques. Au bout de 2 heures les urines étaient très albumineuses dans les deux cas, prouvant ainsi que le rein opposé était lésé ; les animaux étaient déjà fortement amaigris et très abattus, on les sacrifia à ce moment.

B. *Étude des lésions rénales.* — L'évolution des lapins chez lesquels nous avions pratiqué les diverses expérimentations que nous venons d'indiquer, nous avait déjà permis de conclure que, tandis qu'une néphrectomie unilatérale n'entraîne aucun trouble de l'organisme quand l'autre rein est sain, au contraire on peut troubler très fortement la santé générale d'un animal et même amener des accidents mortels si l'on détermine des lésions très prononcées d'un seul rein et qu'on le laisse en place, alors même qu'au moment de l'opération l'autre rein est absolument indemne. Les résultats de nos expérimentations (albuminurie à la suite de la ligature unilatérale de l'uretère, phénomènes d'urémie nerveuse, mort sans lésions macroscopiques d'autres organes des reins) nous permettaient de supposer que les lésions d'un rein pouvaient retentir sur l'autre, et l'histologie est venue nous prouver ce fait tout en nous révélant un type de lésion non encore décrit à notre connaissance.

Disons, tout d'abord, que les différentes coupes que nous avons pratiquées sur le rein unique des animaux qui antérieurement avaient été néphrectomisés ne nous ont pas présenté de lésions appréciables. Les cellules ressemblaient à celles des reins normaux avec des granulations très nettes dans toute l'étendue du protoplasma, un noyau très bien différentié et une bordure en brosse très nette.

La cytolyse protoplasmique est la lésion que nous ont permis de décrire nos autres expérimentations. C'est, en effet, celle que nous avons trouvée sur le rein non directement lésé, quel que soit le mode de lésion employé pour l'autre. Mais cependant, selon les cas, le degré des lésions était différent.

Dans un premier stade que nous avons observé, surtout après ligature de l'artère ou après lésions produites par les pointes de feu, nous constations l'aspect suivant : la cellule a conservé son aspect, son volume et sa forme normales. Elle semble saine en tous les points, sauf en une zone spéciale, autour du noyau. On constate qu'à ce niveau, il existe une véritable auréole claire entourant le noyau et au niveau de laquelle les granulations ont complètement disparu, tandis que, partout ailleurs, elles sont restées normales, de même que la bordure en brosse et le noyau qui n'ont subi aucune modification.

Dans un deuxième stade que l'on constate surtout au niveau des reins opposés à une ligature de l'uretère ou à une ligature en masse, la lésion de l'épithélium des tubes contournés attire l'attention dès le premier coup d'œil, tellement elle est manifeste. Les granulations ont presque entièrement disparu dans toute l'étendue de la cellule qui a pris un aspect clair tout à fait spécial. L'épithélium est alors constitué de la façon suivante : une bordure en brosse très bien conservée, volumineuse, arborescente; au niveau de la membrane basale très nettement colorée en rouge persiste encore une bande peu épaisse de granulations; entre cette bande basale et la bordure en brosse, existe un grand espace clair, dans lequel on ne peut mettre en relief que de très rares granulations.

Dans un troisième stade que nous avons vu surtout dans les reins opposés à une ligature d'uretère isolée ou surtout suivie d'injection de staphylocoques ou de sublimé, tous les éléments constitutifs du protoplasma ont disparu. Il ne reste plus qu'un vague stroma cellulaire couronné par sa bordure en brosse, et au milieu duquel persiste encore un noyau très altéré ou des débris nucléaires. Il semble que la cellule

comparable à une éponge quand on la vide de l'eau qu'elle contient, se soit vidée de toutes ses granulations, puis ait repris son volume normal.

Mais cet aspect est relativement rare; plus souvent, à ce dernier stade, le stroma cellulaire n'a pas plus résisté que les granulations et l'on trouve dans la lumière des tubes qui ne sont plus tapissés par un épithélium continu, des débris de stroma cellulaire, de noyaux et de bordure en brosse.

Cette description, que nous venons de donner de la lésion que nous nommons cytolyse protoplasmique, nous semble spéciale et bien différente de toutes celles qui ont été décrites jusqu'à présent. D'après ce que nous ont montré nos études en cours, c'est la lésion élémentaire de la cellule des tubuli contorti, à condition que le poison employé le soit à faible dose. Mais il est nécessaire, pour en apprécier la valeur, de savoir la reconnaître et de la différencier de ce qui n'est pas elle, notamment de l'état vacuolaire que nous avons vu si fréquemment être secondaire à des vices de fixation. Dans la cytolyse protoplasmique on pourrait bien dire jusqu'à un certain point qu'il y a une vacuole puisqu'il existe une partie beaucoup plus claire dans laquelle manquent les granulations, mais la cellule a conservé sa forme, son volume normal et toute sa bordure en brosse. Dans l'état vacuolaire, au contraire, comme nous l'avons dit, la plupart des cellules font saillie dans le tube, présentant des ventres en relief clairs et vides qui peuvent s'ouvrir directement, dans la lumière des tubes contournés, en des points où fait absolument défaut la bordure en brosse. En somme, pour peu qu'on ait l'œil exercé, on ne trouve aucune comparaison entre la cytolyse protoplasmique, lésion capitale, à notre avis, de la cellule rénale, et l'état vacuolaire que nous croyons toujours une altération cadavérique ou due aux fixateurs.

La topographie des lésions est très spéciale et nous paraît très intéressante à spécifier. D'une part et c'est un fait déjà constaté, les lésions cellulaires portent presque exclusivement sur l'épithélium du type des tubuli contorti : les cellules qui tapissent les branches descendantes de Heule et les tubes droits sont indemnes. Mais ce qui nous semble

plus digne de remarque, c'est que les lésions des tubuli contorti sont parcellaires, même dans les cas de lésions très intenses du troisième stade (ligature de l'uretère et injection consécutive de sublimé ou de cultures de staphylocoques). Les lésions se font par îlots, alors que tout un groupe de tubuli voisins peuvent être absolument indemnes ; et même dans un seul tube on peut voir quelquefois deux ou trois cellules très altérées, alors que les autres ont l'aspect histologique de cellules saines.

La constatation de ces lésions ne présente pas seulement de l'intérêt, en ce sens qu'elle nous montre le processus intime des lésions cellulaires des tubuli contorti, elle met en relief ce fait qu'un rein lésé peut, de ce fait, produire non seulement des troubles de fonctionnement de l'autre rein (ce que l'on admet depuis longtemps), mais aussi des lésions minimes quelquefois, mais, dans certains cas, capables d'entraîner des accidents d'urémie.

Cette nature de lésions rénales produites par le fait d'altérations portant primitivement sur le rein du côté opposé vient éclairer la question bien actuelle des néphrites unilatérales.

Dans une série de travaux, M. Pousson a montré la possibilité de l'existence de néphrites primitivement unilatérales, et il pensait que ces néphrites étaient dangereuses en provoquant des troubles de l'autre rein par réflexe inhibitoire réno-rénal.

Les études expérimentales que nous venons d'énoncer nous montrent que non seulement le rein peut être altéré dans ses fonctions, mais aussi dans sa structure. Nous avons montré d'ailleurs, dans un autre travail [1], que ces néphrites unilatérales sont rares, mais nous avons mis en relief en même temps les dangers qu'elles font courir au malade.

Nous en dirons autant des moignons de reins suppurés qu'on laisse trop souvent aux malades à la suite de néphrotomies pour pyo-néphroses ; ces reins infectés, peu sécrétants d'ailleurs, sont très souvent causes des lésions de

1. J. Castaigne et F. Rathery, Des néphrites unilatérales (*Semaine médicale*, 20 août 1902).

l'autre rein par le mécanisme que nous allons maintenant étudier.

La pathogénie des lésions rénales que nous venons d'étudier est, nous semble-t-il à l'heure actuelle, très facile à élucider et ressort des constatations anatomiques que nous avons publiées ici et aussi d'une série de travaux antérieurs.

On sait qu'après ligature expérimentale d'un uretère, il y a désintégration complète des cellules nobles du rein au niveau duquel la ligature a porté. Cet épithélium rénal désagrégé se mélange au liquide qui remplit le bassinet et est peu à peu résorbé par la circulation sanguine. Eh bien, nous croyons que c'est cette substance provenant de la désagrégation des cellules nobles du rein qui produit les lésions de l'autre rein. Notre hypothèse se base sur des expériences personnelles [1], qui nous ont montré que l'injection à forte dose de substance rénale à un animal produisait de l'albuminurie et des lésions rénales analogues à celles que nous avons trouvées après ligature de l'uretère ; de plus, chez l'animal auquel on a injecté de l'émulsion rénale provenant d'un de ses reins enlevés par néphrotomie, le sérum devient néphro-toxique, or, nouvelle analogie, le sérum des animaux auxquels on a fait une ligature de l'uretère présente aussi des propriétés néphro-toxiques, comme l'ont montré Nefedieff [2] et plus récemment Ascoli et Figari [3].

Il ne nous semble pas douteux, en raison de cette série de constatations, que les lésions du rein opposé à celui auquel on a lié l'uretère soient dues à ce que, au niveau du rein lésé, se produit une abondante désintégration des cellules des tubuli contorti qui passent dans le sang et sont toxiques pour le rein.

Et ce que nous disons pour la ligature de l'uretère, nous le croyons vrai aussi pour les autres lésions ; dans toutes les altérations rénales unilatérales que nous avons provoquées, nous déterminions une désintégration des cellules nobles

1. J. Castaigne et Rathery, Toxicité de l'émulsion rénale et néphrotoxines (*Société de Biologie*, 17 mai 1902, et *Presse médicale*, 13 août 1902).

2. Nefedieff, *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1901.

3. Ascoli et Figari, Sur les néphrolysines (*Berl. klin. Wochenschr.*, 16 juin 1902).

du rein, mais ces cellules n'étaient qu'en partie résorbées, parce que, en partie, elles étaient éliminées par l'uretère, et c'est ce qui explique, à notre avis, pourquoi les troubles de la santé générale et les lésions de l'autre rein sont beaucoup plus marqués quand l'uretère est lié.

Quant à la raison pour laquelle, lorsqu'on injecte des microbes dans le bout supérieur d'un uretère lié, la propagation suppurative se fait le plus souvent au seul autre rein (Albarran), cela s'explique parce que le rein primitivement lésé envoie, en même temps, dans le sang, des microbes et des déchets épithéliaux du rein qui sont la cause de la localisation morbide sur l'autre rein.

EXPLICATION DE LA PLANCHE XIV

Fig. A. — Rein normal de lapin fixé et coloré par la méthode de Sauer.

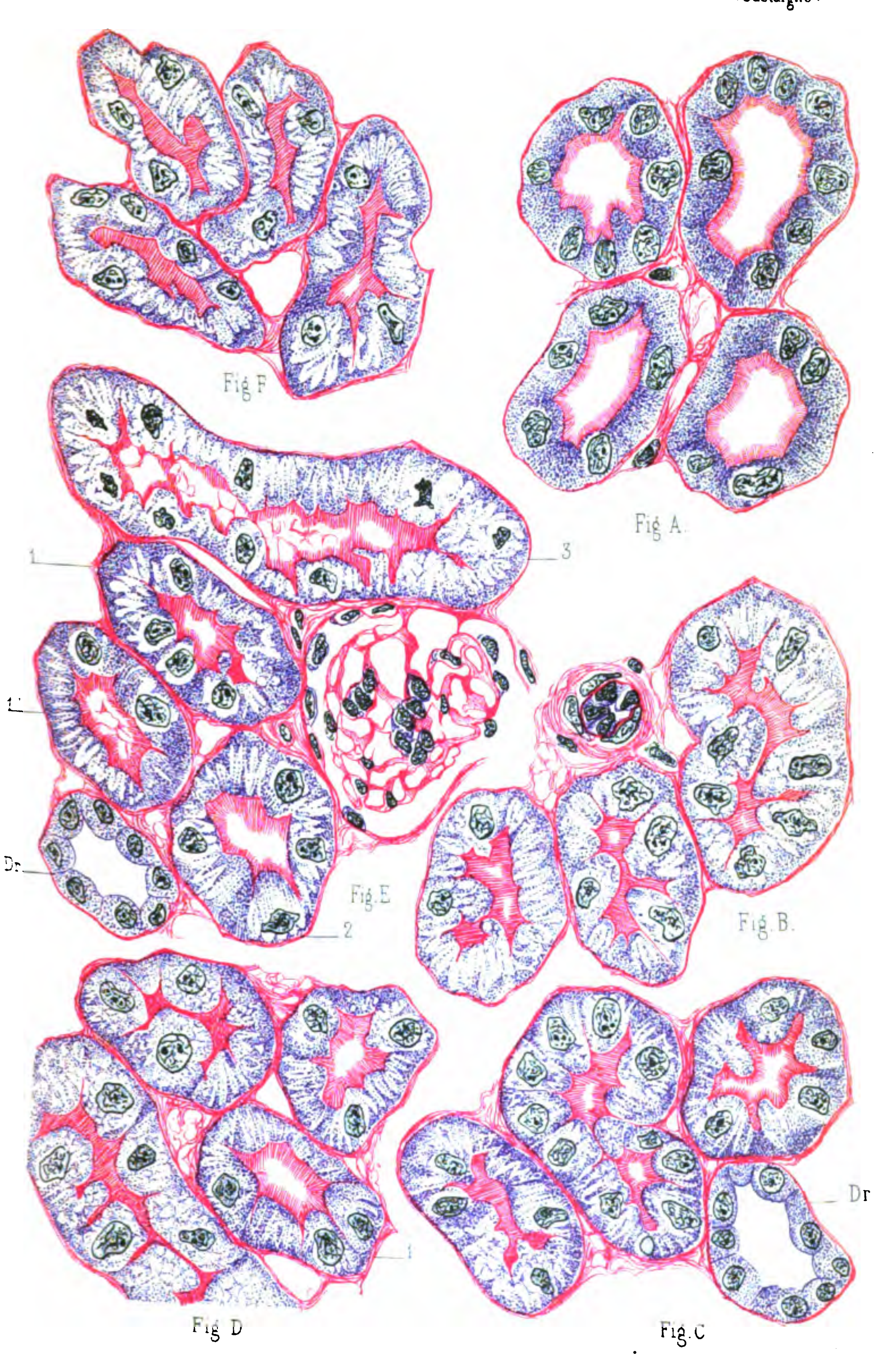
Fig. B. — Ligature de l'uretère; lésions du rein opposé. Cytolyse protoplasmique très marquée dans tous les tubes.

Fig. C. — Pointes de feu en plein tissu rénal; lésions du rein opposé. Cytolyse protoplasmique au premier degré dans les tubes contournés. Le tube droit *Dr* est indemne.

Fig. D. — Ligature de l'artère rénale; lésions du rein opposé. Alors que le tube 1 est resté normal, les autres ont subi à un degré plus ou moins avancé la cytolyse protoplasmique.

Fig. E. — Ligature de l'uretère; lésions du rein opposé au bout de 7 jours. Alors que le tube droit *Dr* est indemne, les tubuli contorti 1 et 1' ont subi le premier degré, 2 le deuxième degré et 3 le troisième degré de la cytolyse protoplasmique.

Fig. F. — Ligature en masse du pédicule; lésions du rein opposé. Gonflement des cellules et cytolyse protoplasmique à un degré accentué et uniforme sur tous les tubes représentés.



Imp. L. Lafontaine, Paris

V. Rous

VI

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE ET A LA PATHOGÉNIE DES KYSTES SÉREUX CONGÉNITAUX

PAR

MM. KLIPPEL et LEFAS

Il semble admis actuellement que les kystes séreux congénitaux ont leur origine dans des dilatations des voies lymphatiques.

Admis dans certains cas par Lancereaux[1], ce mécanisme de production des kystes séreux, considéré comme probable par Lannelongue et Achard dans leur remarquable ouvrage[2], a été confirmé par les recherches de Baraban (de Nancy)[3] : les kystes séreux congénitaux ont leur origine dans des lymphangiectasies, et il semble établi que non seulement les cavités lymphatiques s'agrandissent et se dilatent par distension mécanique, mais qu'il y a aussi une véritable néoformation.

Les voies lymphatiques participent-elles seules à ce processus? Il est permis d'en douter si nous nous en rapportons à Holmes Coote (1849), à Cruveilhier, Broca, G. Busch (1856), Virchow : ces différents auteurs signalent l'association de kystes congénitaux et de tumeurs érectiles. D'autre part, on a observé l'association de l'angiome avec le lymphangiome congénital, et les faits de Fox[4], Petters[5], Lange[6],

1. LANCEREAUX, *Traité d'Anatomie pathologique*, Paris, 1875-1877, I, p. 382.
2. LANNELONGUE et ACHARD, *Tr. des kystes congénitaux*, Paris, 1886, p. 325.
3. BARABAN, Lymphangiectasies et kystes séreux congénitaux (*Archives de méd. expérimentale*, 1889, p. 528).
4. FOX, *Med. Times and Gaz.*, 26 octobre 1878.
5. PETTERS, *Viert. f. d. prak. Heilkunde*, Prag., 1879, VI, 2, n° 13.
6. LANGE, *New-York med. J.*, 26 mai 1883.

Köbner[1] sont à ce point de vue absolument démonstratifs; Lannelongue et Achard observent que dans les kystes séreux congénitaux les vaisseaux sanguins sont fort abondants et dilatés[2].

Enfin, presque tous les auteurs sont unanimes à signaler la coloration hématique ou la présence de pigment sanguin dans le contenu de certains kystes congénitaux : des loges kystiques hématiques coexistent avec des loges kystiques purement séreuses, il y a donc eu dans le premier cas coalescence de dilatations sanguines et lymphatiques.

On est donc amené à penser qu'il existe des kystes congénitaux d'origine lymphatique pure et, surtout, des productions identiques d'origine angio-lymphatique.

On trouvera dans l'observation suivante la démonstration de ce qui précède :

Observation I. — *Angio-lymphangiome. Kystes séreux congénitaux.*

Il s'agit d'une jeune enfant, B..., Odette, âgée de 8 mois, entrée le 25 février 1902 à l'hôpital Tenon dans le service de M. A. Broca (salle Ambroise-Paré, lit n° 22 *bis*) : cette enfant cachectique et présentant de la température à type inverse, succomba le 17 mars 1902.

A l'*autopsie*, on constate que le membre supérieur droit est entièrement d'aspect éléphantiasique : la peau est rugueuse et mamelonnée en peau d'orange, le tissu cellulaire sous-cutané épais et dense.

Au niveau du bras ce tissu fortement sclereux atteint en certains points plus de dix fois son épaisseur et est ardoisé, cette coloration étant due à la dilatation des vaisseaux. Au niveau du moignon de l'épaule les muscles ne sont, pour ainsi dire, plus reconnaissables, et il existe des cavités kystiques petites, les unes hématiques, les autres renfermant une substance colloïde colorée en verdâtre ou en rouge noir.

Au niveau du cou les kystes sont de grand volume.

En résumé, de l'examen à l'œil nu il ressort que les lésions vont en augmentant d'intensité de l'extrémité du membre à sa racine (fig. 1).

Examen histologique. 1° *Points où la lésion paraît la moins accusée* (avant-bras et partie inférieure du bras) (fig. 2) :

L'épiderme est très mince; les papilles sont absentes en certains points et très petites sur les autres. Il y a une couche cornée peu épaisse. Il existe quelques follicules pileux adultes, mais on ne voit pas de glandes sébacées; en revanche, on constate la présence d'un assez grand nombre de glandes sudoripares normales.

1. Köbner, *Virchow's Archiv*, 1883, LXCIII.
2. *Loc. cit.* La figure 30 (p. 297) est absolument explicite.

Le derme sous-jacent est très dense et formé de tissu conjonctif adulte sans infiltration embryonnaire : on y voit de rares capillaires sanguins et de rares vaisseaux lymphatiques un peu dilatés; il est



Fig. 1.

traversé par les canaux sudoripares et renferme à sa partie profonde les glomérules qui s'y rattachent.

Au niveau de ces glomérules sont de rares pelotons de tissu adipeux.

C'est à ce niveau que commencent à proprement parler les dilatations vasculaires : celles-ci sont énormes et portent à un même degré sur les vaisseaux sanguins et sur les lymphatiques; les dilatations capillaires sanguines sont remplies de globules rouges et renferment un très grand nombre de leucocytes appartenant aux diverses variétés : le

pourcentage de ces diverses espèces dénote que l'équilibre leucocytaire est normal; les dilatations lymphatiques renferment une substance homogène, amorphe et granuleuse et de nombreux leucocytes qui, dans la plupart des dilatations, sont accumulés contre la paroi vasculaire.

Ces dilatations tant sanguines que lymphatiques possèdent une paroi

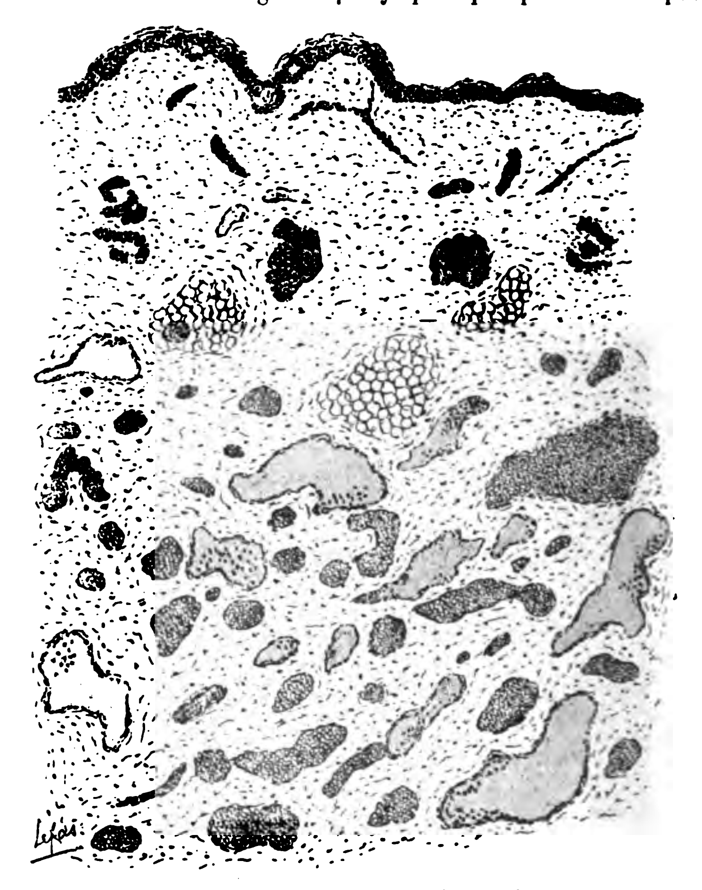


Fig. 2. — Coupe au niveau de l'avant-bras.

formée d'un endothélium intact et d'une à quatre rangées d'éléments musculaires lisses.

Les artérioles et les nerfs sont intacts et peu nombreux.

La charpente de la tumeur vasculaire est conjonctive, adulte, légèrement œdémateuse en certains points, avec rares cellules adipeuses isolées ou en groupes de quatre à dix. Il n'existe aucune trace d'infiltration embryonnaire ni d'hémorrhagie.

Nerf médian. — Les dissociations après séjour dans l'acide osmique à 1 p. 100 ne montrent rien de bien net, le fragment nerveux ayant séjourné préalablement dans le formol par suite d'une erreur, et la myéline ne prenant plus qu'irrégulièrement l'osmium.

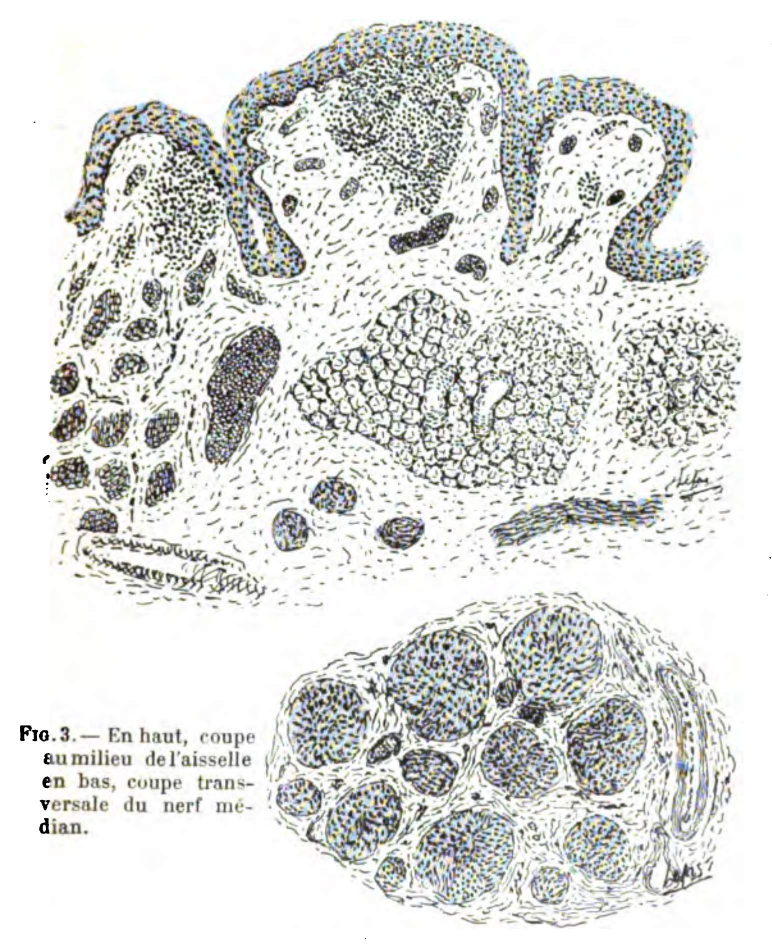


Fig. 3. — En haut, coupe au milieu de l'aisselle en bas, coupe transversale du nerf médian.

En revanche les coupes transversales sont des plus intéressantes : il existe une sclérose interfasciculaire, adulte, sans infiltration embryonnaire, avec un peu d'œdème : une partie des faisceaux sont atrophiés concentriquement; pas de sclérose intrafasciculaire. Les vaisseaux sont absolument sains. Le nerf renferme 14 faisceaux gros ou petits à la partie moyenne de l'avant-bras (fig. 3).

Muscles de la face postérieure de l'avant-bras. — Ces muscles étudiés sur des coupes transversales ne montrent pas de lésions bien caractérisées.

2° *Lésions plus avancées* (moignon de l'épaule et aisselle) (fig. 3).

L'épiderme est plus épais, plissé comme le derme sous-jacent; mais il n'y a presque pas traces de papilles : dans son épaisseur on voit un certain nombre de cellules migratrices.

Le chorion sous-jacent renferme des capillaires un peu dilatés et remplis de sang avec assez nombreux leucocytes : dans beaucoup des saillies qu'il forme on voit immédiatement sous l'épiderme des amas lymphoïdes donnant l'impression de petits abcès miliaires.

Les glandes sébacées (aisselle) sont très nombreuses et très volumineuses, parfaitement conservées et sans lésion. Les glandes sudoripares sont peu nombreuses et atrophiées par la sclérose.

Il existe, en effet, une sclérose énorme sous-dermique : au sein du tissu conjonctif adulte on voit de petits faisceaux musculaires dissociés et atrophiés, sans lésions de la fibre ; des rameaux nerveux nombreux, et en partie étouffés par la sclérose ; d'assez nombreux vaisseaux isolés, bien que sans lésion des parois, au sein du tissu conjonctif.

On ne voit pas trace de tissu cellulo-adipeux. Rares dilatations ectasiques de capillaires sanguins.

En certains points, cependant, on trouve l'aspect angiomateux; mais dans ces points le tissu conjonctif est un peu plus lâche avec, par places, petits pelotons adipeux : on a alors l'aspect décrit et figuré précédemment, mais les lacunes sanguines et lymphatiques sont moins larges et plus espacées, bien que le développement angiomateux soit généralisé jusqu'aux capillaires les plus fins (vasa-vasorum et nervorum, capillaires des pelotons adipeux). Pas de dégénérescence amyloïde.

Muscles (deltoïde, triceps). — Leur partie périphérique est dissociée par un tissu fibreux adulte isolant des fascicules atrophiés au sein de la nappe scléreuse. La sclérose elle-même ne présente pas de lésion : il n'existe pas de dégénérescence hyaline.

En plein corps musculaire on constate des placards fibreux autour des vaisseaux et capillaires interfasciculaires, plus ou moins étendus.

Il semble qu'il y a un processus d'atrophie des faisceaux musculaires par compression concentrique dû à une néoformation conjonctive ayant son point de départ autour des vaisseaux du muscle et également dans le tissu cellulaire de remplissage périmusculaire.

Les *cartilages costaux* ont la structure embryonnaire.

3° *Maximum des lésions* (cou).

On voit des kystes de volume variable à contenu mucoïde ou vides de liquide situés au sein d'un tissu fibreux adulte.

Quelques dilatations lymphatiques vides et difficiles à distinguer des kystes se voient aussi ; la plupart des kystes ont un revêtement endothélial simple.

L'observation précédente montre, nous le croyons, d'une

façon nette l'origine angio-lymphatique des kystes congénitaux ; malheureusement il est rare de pouvoir saisir le début du processus kystique; de plus, on a le grand tort, ce nous semble, de négliger l'étude des régions voisines des kystes pour s'attacher à l'examen des productions kystiques elles-mêmes, examen stérile et qui, à lui seul, ne nous peut rien révéler de la pathogénie de la lésion.

Or il ressort de notre observation certains points qu'il importe de mettre bien en évidence, car ils jettent déjà un certain jour à ce dernier point de vue.

C'est tout d'abord le chiffre élevé de leucocytes existant dans le sang des dilatations vasculaires; en second lieu, c'est la présence d'amas embryonnaires et même de petits abcès miliaires jeunes au voisinage des lésions; enfin, c'est l'existence, auprès de ces dernières, d'un tissu de sclérose développée d'une façon singulière.

Cette sclérose a été vue par d'autres auteurs, parmi lesquels nous citerons Lancereaux; Köbner a observé la coexistence d'un névrome du plexus brachial. Enfin, les amas embryonnaires ont été vus par presque tous.

Les caractères précédents des lésions donnent à penser que l'infection pourrait bien n'être pas étrangère à la production des kystes séreux et des nævi congénitaux. Il s'agirait, bien entendu, d'une infection intra-utérine, et ce que nous savons des lymphangiomes acquis ne peut que nous confirmer dans cette idée. En effet, ces derniers ont été vus à la suite d'une ostéomyélite du tibia [1] : le lymphangiome occupait la cuisse ; deux autres faits de lymphangiomes de la cuisse ont été observés à la suite d'une coxalgie [2] et d'adénites tuberculeuses inguinales [3].

Etant donnés l'ancienneté et le caractère subaigu de l'infection, il n'y a rien d'étonnant à ce que la recherche des espèces microbiennes soit négative dans les kystes congénitaux comme, du reste, dans les dilatations lymphatiques acquises [4].

1. Chipault, *Arch. gén. de méd.*, 2e série, 1889, p. 588.
2. Jourdan, *Thèse de Montpellier*, 1880.
3. Scholtz, *Wiener med. Woch.*, 1868.
4. Chipault, *loc. cit.*; Gaucher et Lacapère, *Arch. de méd. exper.*, mars 1900, p. 221.

Cependant, il n'en est pas toujours de même, comme le montre l'observation ci-dessous :

Obs. II. — *Kystes séreux congénitaux du cou.* Il s'agit d'un enfant de 8 mois, porteur de volumineux kystes congénitaux multiloculaires du cou, et qui subit avec succès l'ablation de ces productions.

Grâce à l'obligeance de notre ami M. Bosc, nous avons pu étudier le liquide retiré aseptiquement de ces kystes : dans les uns il avait l'aspect d'une sérosité jaunâtre ; dans les autres, il était hématique. Nous n'avons pas pu examiner les tissus au voisinage des kystes.

Histologiquement on constate peu d'éléments figurés, un certain nombre de lymphocytes et de la fibrine dans le liquide séreux ; dans le liquide de coloration hématique il existe de nombreux globules rouges et de nombreux leucocytes : à part de très rares mononucléaires, tous ces leucocytes sont des lymphocytes.

La recherche du bacille de Koch a été négative dans ce liquide. Les *cultures* ont fourni à l'état de pureté absolue un bacille prenant le Gram, assemblé en diplococci. Ce bacille donne des colonies arrondies et translucides sur gélose : il pousse lentement en bouillon, sans dépôt ni voile. Il ne tue pas la souris.

(Il s'agit ici d'un enfant dont l'observation clinique et opératoire a été exposée par MM. Bonnaire et G. Bosc dans le *Bulletin de la Société d'Obstétrique*, juin 1902.)

Nous ne voulons pas incriminer le bacille décrit ci-dessus comme l'agent des kystes congénitaux : quel rôle a-t-il joué ? Nous l'ignorons ; bien que la recherche du bacille de Koch ait été négative, ce dernier peut-être ne serait pas étranger à la production des angio-lymphangiomes kystiques congénitaux, étant donnée la prédominance singulière des lymphocytes dans le liquide des kystes. Quoi qu'il en soit, il nous a paru intéressant de soulever ici la question de l'origine infectieuse intra-utérine de ces lésions singulières.

Cette hypothèse a pour elle :

1° La présence de sclérose et de petits abcès miliaires dans le voisinage des lésions kystiques ; — 2° L'abondance des leucocytes au sein des cavités angiomateuses ; — 3° La présence, dans certains cas, de bactéries dans le liquide des kystes ; — 4° L'existence d'un état général infectieux fréquent chez les enfants porteurs de kystes congénitaux ; — 5° L'origine infectieuse démontrée de la plupart des lymphangiomes kystiques acquis.

VII

SYNDROME DE WEBER ET GANGRÈNE DES ORTEILS
AU DÉCOURS D'UNE ROUGEOLE

Tuberculose ancienne de la rate et des reins.
Artério-sclérose généralisée. Hémorrhagies bulbo-protubérantielles.
Artérites oblitérantes et Névrites périphériques.

PAR

SIMONIN
Médecin-major de 1re classe,
Professeur agrégé du Val-de-Grâce.

et

DOPTER
Médecin aide-major de 1re classe.

PLANCHE XV

Les paralysies consécutives aux fièvres éruptives, pour n'être pas fréquentes, étaient déjà connues des médecins du XVIIIe siècle; c'est ainsi qu'en 1782 Louis Odier, de Genève[1], pouvait écrire : « Les maladies éruptives, telles que la petite vérole, la rougeole et la fièvre rouge, sont une cause apparente d'hydrocéphalie aiguë. »

Plus tard, en 1855, Bouchut[2], faisant allusion à la paralysie des nouveau-nés et des enfants, disait : « On l'a vue également apparaître à la suite de la rougeole, de la scarlatine, de la fièvre typhoïde, et dans la convalescence des maladies aiguës graves. »

1. L. Odier, Mémoire sur l'hydrocéphale interne (*Société royale de médecine*, 1782).
2. Bouchut, *Traité pratique des maladies des nouveau-nés et des enfants*, 1855.

L'histoire des paralysies rubéoliques est néanmoins assez pauvre de faits. Dans les traités classiques, elles sont à peine indiquées. Rilliet et Barthez[1] les attribuaient à des qualités particulières du sang agissant sur les éléments nerveux pour en troubler le fonctionnement; ils n'avaient jamais constaté, au cours des autopsies, de lésions cérébrales : l'examen des organes était négatif, ou bien révélait une simple congestion des centres nerveux, des méninges, parfois encore de l'hydrocéphalie aiguë.

Gubler[2], en 1860, insistait sur ce fait qu'elles surviennent, le plus souvent, pendant la convalescence de la maladie, et en tirait un argument en faveur de sa théorie sur les paralysies qu'il décorait des noms d'asthéniques, d'essentielles, ou de convalescence.

Vingt ans plus tard, Landouzy[3], ayant réuni une dizaine d'observations, émit les conclusions suivantes : « La forme paralytique cérébrale est rare; la rougeole provoque le plus souvent une certaine tendance à la paralysie simple, ou compliquée de rétention d'urine : l'apparition de la paralysie est plutôt tardive que précoce, d'intensité moyenne; sa durée est passagère. »

Il faut arriver à la thèse de Bayle[4] pour trouver une monographie sur le sujet; ce travail résume vingt-neuf observations, éparses dans la littérature médicale. On y voit la mention de paraplégies, de paralysies ascendantes aiguës, de paralysies infantiles, de paralysies circonscrites à deux membres symétriques, et enfin plus rarement de troubles cérébraux avec aphasie.

Rares au début et au cours de la maladie, les paralysies rubéoliques surviennent, six fois sur sept, pendant la convalescence, quelquefois dès les premiers jours, rarement au delà du quatorzième.

1. Rilliet et Barthez, *Traité clinique et pratique des maladies des enfants.*
2. Gubler, Des paralysies consécutives aux maladies aiguës (*Archives de médecine*, 1860-1861).
3. Landouzy, Des paralysies consécutives aux maladies aiguës (*Thèse d'agrégation*, Paris, 1881).
4. Bayle, Des paralysies consécutives à l'infection morbilleuse (*Thèse* de Paris, 1886).

Elles se présentent sous des aspects cliniques variés, dans l'ordre de fréquence suivant : paraplégies, hémiplégies, formes cérébrales diverses. Elles sont tantôt systématisées, tantôt diffuses.

En 1893, Williams Dawson [1] a vu des troubles nerveux analogues à ceux de la sclérose en plaques survenir au quatrième jour d'une rougeole : l'état spasmodique et le tremblement persistèrent de longues années.

L'année suivante, Audeoud et Jaccard [2] relatent un cas de paralysie vésicale avec rétention d'urine, ayant nécessité l'emploi quotidien de la sonde pendant vingt-deux jours.

A la même époque Ortholan [3] cite dans sa thèse inaugurale l'observation d'une fillette de trois ans qui présenta une paraplégie sans troubles de la sensibilité, ultérieurement suivie de guérison.

Les examens nécropsiques font presque toujours défaut, ou ne donnent que des renseignements superficiels et incomplets. Les lésions paraissent devoir varier avec chaque forme, et dans chaque cas. Tantôt, il s'agit de *simples troubles congestifs*, d'origine vaso-motrice, engendrant, par compression passagère, des accidents curables, et de faible durée : ou bien l'hyperémie plus accusée entraîne, soit une infiltration œdémateuse, comme le supposait Jaccoud, soit encore une hydropisie ventriculaire mortelle. Parfois, les accidents semblent relever d'une *véritable imprégnation des cellules nerveuses par les toxines;* c'était, du moins, l'opinion de Rendu qui croyait à la possibilité d'encéphalites circonscrites, susceptibles d'entraîner la sclérose secondaire. Tel fut d'ailleurs le fait observé par Marie [4] dans lequel un enfant de trois ans, atteint, au cours d'une rougeole, d'éclampsie, suivie de surdité, mutisme, cécité, idiotie et paralysie des membres, succomba dix-neuf ans plus tard, porteur d'une sclérose atrophique du cerveau, prédominante en arrière.

1. Williams Dawson, *Medico-chirurgical Society* (28 novembre 1893).
2. Audeoud et Jaccard, *Revue médicale de la Suisse romande*, 1894.
3. Ortholan, *Thèse* de Bordeaux, 23 novembre 1894.
4. Richardière, *Thèse* pour le doctorat sur la sclérose encéphalique de l'enfance (Paris, 1885).

Bruce[1], dans un cas de myélite diffuse aiguë post-morbilleuse, aurait constaté l'infiltration de la moelle par des hématies et des leucocytes, surtout au niveau des cornes antérieures.

Il semble enfin que les paralysies dérivent plus souvent encore d'*artérites cérébrales*, ou *médullaires* provoquant soit l'obstruction vasculaire, la *thrombose* avec ramollissement cortical consécutif; soit encore l'*hémorrhagie* par friabilité des parois artérielles altérées. Barlow[2] trouva dans un cas un véritable ramollissement de la moelle épinière.

Les veines elles-mêmes pourraient être le siège de thromboses : Prat[3], à l'autopsie d'un enfant de onze mois, mort au vingt-cinquième jour d'une rougeole, après avoir présenté du pemphigus, de la broncho-pneumonie à poussées successives, des phénomènes de convulsions et de paralysie du côté gauche du corps, avec déviation conjuguée de la tête et des yeux à droite, trouva une hémorrhagie sous-arachnoïdienne de presque toute la surface de l'hémisphère droit : cet épanchement lui sembla en rapport avec une thrombose primitive des veines cérébrales, car sur l'hémisphère cérébelleux droit on pouvait constater la thrombose, sans hémorrhagie arachnoïdienne; le coli-bacille fut décelé dans tous les organes.

Une dernière hypothèse serait celle d'une embolie fibrineuse du cœur gauche, venant obstruer une artère du cerveau, et provoquer la nécrose corticale, comme dans le fait rapporté par Jeunhomme[4].

Parfois même, les paralysies rubéoliques peuvent reconnaître pour cause des lésions nerveuses périphériques : ces faits sont infiniment plus rares; tel est le cas rapporté par Nebel[5] en 1724, dans laquelle une fille de 40 ans présenta, au

1. Cité par Comby, *Traité des maladies de l'enfance*, t. I, p. 180.
2. Cité par Comby, *Traité des maladies de l'enfance*, tome I, p. 190.
3. Prat, Hémorrhagie sous-méningée dans la rougeole (*Bulletin de la Société anatomique*, 1897).
4. Jeunhomme, Embolie et thrombose de l'artère sylvienne gauche dans la convalescence d'une rougeole (*Archives de médecine et de pharmacie militaires*, 1887).
5. Danielis Nebelii in *Actu phys. medic. acad. Cæsuræ naturæ curiosorum* (p. 296).

déclin d'une rougeole un ptosis double assez rapidement suivi de guérison.

L'un de nous[1] a relaté l'observation d'un ptosis gauche avec double strabisme convergent, paraissant justiciable de cette même origine.

Smith[2] a publié encore trois cas de paralysies laryngées transitoires survenues pendant la convalescence de la rougeole; elles semblent également devoir être rapportées à une névrite périphérique curable.

Fages[3] citait enfin, récemment, l'existence d'amblyopies et d'amauroses morbilleuses, dues à une papillite, suivie d'atrophie du nerf optique.

Néanmoins, il semble hors de doute que l'inflammation des parois artérielles, observée dans le plus grand nombre des maladies infectieuses, doit être la cause la plus fréquente des accidents nerveux variés.

Ces artérites elles-mêmes, limitées ou diffuses, peuvent relever tantôt de l'agent microbien initial, tantôt des agents d'infection secondaire, ou bien encore plus souvent peut-être de propathies ou d'intoxications antérieures, dont les altérations profondes, étendues mais latentes, se mettent brusquement en évidence, sous l'influence aggravante de l'action d'une nouvelle toxine.

A ce point de vue, il n'est pas de maladie qui prépare mieux et plus souvent le terrain au virus morbilleux que la tuberculose; on a dit, avec raison, que la rougeole, comme la grippe, constituait une pierre de touche pour les tuberculoses anciennes ou latentes; le fait est connu, et trop exact pour qu'il soit nécessaire d'en rappeler ici les preuves.

L'observation que nous allons relater en constitue d'ailleurs un exemple remarquable.

La diffusion et l'intensité des lésions vasculaires, dues à l'imprégnation ancienne des parois vasculaires par la tuber-

1. SIMONIN, Ophtalmoplégie externe partielle et dissociée d'origine périphérique au début d'une rougeole (*Société médicale des hôpitaux*, 21 juin 1901).

2. SMITH, *British medical Journal*, 1892, trois cas de paralysie laryngée consécutives à la rougeole.

3. FAGES, Névrite consécutive à la rougeole (*Congrès d'ophtalmologie* mai 1902).

culine, ont permis l'évolution d'une série de phénomènes cliniques, qui, loin de rester limités à la zone des centres cérébraux, se sont manifestés jusqu'aux confins extrêmes de la circulation des membres, engendrant ou aggravant les altérations intimes des tubes nerveux suffisamment irrigués et nourris, et ultérieurement des nécroses tégumentaires.

La marche progressive des accidents ne s'est trouvée arrêtée que par un ictus mortel, résultat de multiples hémorrhagies bulbo-protubérantielles.

Il s'agissait d'un adulte de dix-neuf ans, ce qui constitue déjà une véritable rareté, car dans les quatre cinquièmes des cas, les paralysies rubéoliques sont observées chez l'enfant.

Nous en retraçons ici l'histoire clinique avec quelque détail.

OBSERVATION. — *Rougeole de première invasion, d'intensité moyenne, suivie de congestion pulmonaire double. Asphyxie locale passagère des extrémités : gangrène limitée des orteils. Arythmie et tachycardie. Hémiplégie gauche variable, à dater du 16ᵉ jour; syndrome de Weber le 27ᵉ jour; ictus apoplectiforme, et mort le 33ᵉ jour. Tuberculose fibro-caséeuse ancienne et latente de la rate et des reins. — Athérome de l'aorte ascendante, plaques molles et calcaires. — Névrite périphérique des orteils; artérite des vasa-nervorum. Artérites multiples des centres nerveux. Hémorrhagies bulbo-protubérantielles diffuses.*

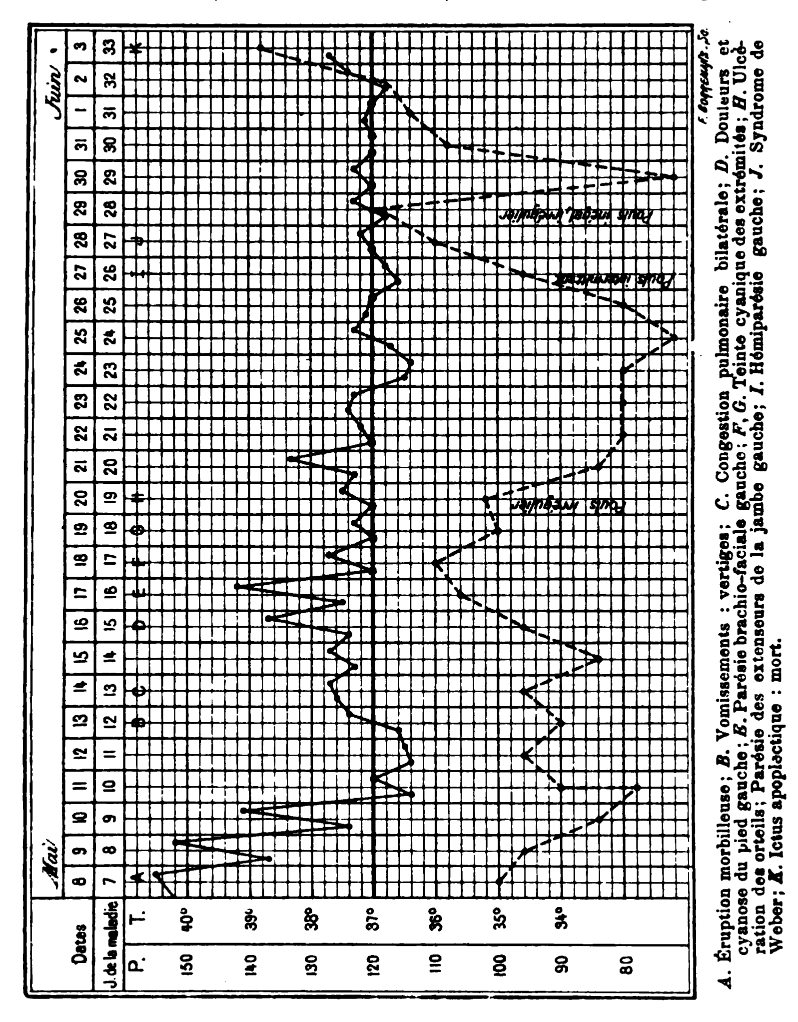
Hay..., Gaston, âgé de 19 ans, engagé volontaire au 1ᵉʳ régiment de cuirassiers, est entré au service le 14 février 1901. Boulanger de profession, il prétend ne *jamais avoir été malade et jouir d'une bonne santé habituelle;* il n'a pas eu la rougeole dans son enfance; sa constitution est moyenne; il a bien supporté les fatigues de ses trois premiers mois de service.

Dans ses antécédents, on ne retrouve *aucune trace clinique appréciable de tuberculose :* pas de syphilis, pas d'alcoolisme. Son père est mort jeune d'une affection qu'il ne connaît pas : il a perdu également une sœur en bas âge. Sa mère est bien portante.

Le début de l'affection actuelle, pour laquelle il est hospitalisé au Val-de-Grâce le 8 mai, remonte à huit jours. Le 1ᵉʳ mai, il ressent une grande faiblesse générale, et perd l'appétit; le lendemain, ses yeux sont larmoyants; il mouche beaucoup, éprouve de la gêne pour avaler, et se met à tousser. Les symptômes persistent les jours suivants. Dans la nuit du 7 au 8 mai, il éprouve de violentes démangeaisons sur tout le corps, en même temps que des frissons et des sueurs. Ces divers

malaises ne l'avaient pas empêché de faire jusque-là son service d'une façon très ponctuelle.

8 mai. — Éruption de macules rouges sur le front, le visage et le



A. Éruption morbilleuse; *B.* Vomissements : vertiges; *C.* Congestion pulmonaire bilatérale; *D.* Douleurs et cyanose du pied gauche; *E.* Parésie brachio-faciale gauche; *F, G.* Teinte cyanique des extrémités; *H.* Ulcération des orteils; Parésie des extenseurs de la jambe gauche; *I.* Hémiparésie gauche; *J.* Syndrome de Weber; *K.* Ictus apoplectique : mort.

cou; elle est remarquée par le lieutenant de peloton, au cours de la manœuvre à cheval du matin; le cavalier est immédiatement adressé au médecin du corps qui prononce son entrée d'urgence à l'hôpital, avec le diagnostic de rougeole. L'affection sévissait d'ailleurs dans le régiment à l'état d'épidémie. La température axillaire atteint, le soir, 40°,5; on note une éruption très confluente de macules rouges, un peu viola-

cées, à bords déchiquetés, ne laissant que fort peu de peau saine. Aux mains et aux pieds, la teinte générale, sur le côté de l'extension, est cyanique, presque ecchymotique. Les conjonctives sont très hyperémiées, baignées de larmes; le mucus conjonctival donne une culture pure de staphylocoque blanc. Il existe un coryza léger. La langue, saburrale au centre, est très rouge sur les bords : on note des macules nombreuses sur le voile du palais : la muqueuse bucco-pharyngée, les amygdales et les piliers sont le siège d'un érythème diffus, sombre, presque livide; on ne trouve pas traces de taches de Koplick. Les chaînes ganglionnaires carotidiennes sont un peu tuméfiées et douloureuses, surtout à gauche. La voix est voilée : le malade a des quintes de toux fréquentes, très pénibles. Il crache peu, de la spume mêlée de quelques stries purulentes; on note une légère submatité de la base gauche; l'auscultation révèle quelques ronchus et sibilances disséminés, puis des râles muqueux discrets dans le tiers inférieur du poumon gauche.

Le pouls bat à 100; il est fort et régulier : l'auscultation du cœur est négative. Les selles sont régulières : les urines ne renferment pas *d'albumine.*

Malgré la fièvre élevée, le malade n'accuse ni abattement, *ni céphalée.*

Il paraît avoir contracté la rougeole de son voisin de lit, le cuirassier Noir..., entré à l'hôpital pour la même affection, le 30 avril.

9 mai. — L'éruption, toujours maculeuse, prend une teinte cyanique, livide sur toute la surface du corps; le thermomètre marque 40°,2 dans la soirée.

10 mai. — La fièvre cède un peu dans la matinée (37°,4), puis remonte le soir à 39°. Dans la nuit du 10 au 11, le malade a beaucoup toussé.

11 mai. — Apyrexie matinale. Les vibrations thoraciques se transmettent bien dans toute l'étendue du poumon : la zone de submatité de la base gauche ne s'est pas étendue; à l'auscultation, on perçoit dans le poumon gauche, en arrière, et sur la paroi latérale jusqu'à la hauteur de l'épine de l'omoplate, un assez grand nombre de râles humides, les uns moyens, les autres assez fins, ainsi que quelques sibilances; à droite, mêmes constatations; mais les bruits sont moins denses; leur maximum se trouve à la base. Il n'y a cependant pas de dyspnée marquée (20 respirations); les crachats sont jaunes, muco-purulents, peu aérés et peu abondants.

Le cœur reste normal; le pouls régulier, bien frappé, à 90.

Les éléments éruptifs ont beaucoup pâli, et sont en voie de disparition sur les membres inférieurs; la rougeur des muqueuses s'atténue également, il n'y a aucune dysphagie. Les urines restent normales.

12 mai. — Température normale, persistance des signes pulmonaires.

13 mai (*12e jour après le début des catarrhes*). — Le matin, au réveil,

une heure après son premier déjeuner, le malade est pris subitement *de vomissements alimentaires, puis bilieux, répétés, se produisant presque sans nausées, ni efforts. Il accuse en même temps une grande faiblesse générale : invité à se mettre debout, il ne peut s'y maintenir, en raison de cette asthénie, de vertiges et de nausées.*

L'éruption pâlit de plus en plus ; on note au front, sur les ailes du nez, une légère desquamation en furfur. Les conjonctives, la pituitaire, la muqueuse bucco-pharygée ont repris leur aspect normal. La toux continue très fréquente, quinteuse, empêchant le sommeil.

14 mai. — Persistance des vomissements à type cérébral, malgré la potion de Rivière, du champagne et de la glace.

État subfébrile, 37°,6 le matin ; 37°,7 le soir. La toux continue ; on perçoit dans les deux bases, mais surtout à gauche, des râles sous-crépitants, assez denses; pas de souffle. Les crachats, peu abondants, sont devenus épais, un peu visqueux, constitués par du muco-pus, légèrement strié de sang. L'examen direct y révèle la présence du pneumo-bacille de Friedländer ; puis de gros diplocoques, aplatis sur leur face interne à la façon des gonocoques, mais ils conservent le Gram ; des ensemencements pratiqués sur sérum coagulé et sur gélose permettent l'isolement du pneumo-bacille et du staphylocoque blanc ; on ne retrouve pas pas le diplocoque des frottis.

15 mai. — Les vomissements ont cessé ; l'éruption rétrocède insensiblement ; la toux diminue de fréquence ; le sang a disparu des crachats, les râles fins ont disparu.

16 mai (15e jour). — Le malade accuse *une douleur vive dans le pied gauche, au niveau de la plante et du bord externe, principalement sous les deux derniers orteils. Toute la face dorsale du pied est cyanosée, la loge externe de la plante est gonflée, douloureuse à la pression; le malade ne peut s'y appuyer.* Il raconte avoir eu, cet hiver, de fortes engelures en ce point.

La toux est beaucoup plus rare, et ne gêne plus le sommeil; on perçoit encore quelques gros râles humides dans les bases des poumons, mais la submatité a disparu ; néanmoins la température s'élève, le soir, à 38°,7.

17 mai (16e jour). — A deux heures du soir, la température axillaire marque 39°,2 ; le pouls bat à 110 ; *on note une parésie brachio-faciale incomplète à gauche* qui se caractérise de la façon suivante : déviation à droite de la commissure faciale ; impossibilité de siffler ; langue légèrement déviée à gauche ; le malade soulève son bras gauche, mais il ne peut que serrer très légèrement la main.

Le membre inférieur a conservé toute sa force. La sensibilité est intacte à la face et aux membres.

L'orbiculaire des paupières se contracte bien ; l'œil se meut facilement dans tous les sens. *La paupière supérieure paraît un peu abaissée et paresseuse.* Les divers réflexes ne sont pas modifiés. Pas de céphalée, plus de vertiges. Miction et défécation régulières.

18 mai. — Disparition complète de la mono-parésie gauche : la température tombe le matin à 37°, et remonte le soir à 37°,7; le pouls bat régulièrement à 110°.

Les pieds et les mains présentent une teinte bleuâtre, cyanique, très prononcée, surtout à gauche. Persistance du gonflement et de la douleur plantaire de ce côté.

19 mai. — Les troubles de cyanose persistent; les phénomènes parétiques n'ont pas reparu ; le pouls est à 100, sans irrégularité; les urines restent normales.

Le malade a dormi et ne tousse presque plus; les crachats muqueux et plus fluides ne contiennent que des stries purulentes; on perçoit encore quelques râles humides dans les bases, ainsi que des frottements discrets dans la partie moyenne et postérieure du poumon droit.

20 mai. — Le pouls bat à 102 *avec quelques irrégularités dans le rythme. On note une légère ulcération superficielle dans l'espace qui sépare le 4e orteil du 5e. Les réflexes rotuliens sont exagérés, principalement à gauche.* De ce côté, le pied est en extension forcée sur la jambe; la pointe tombe en dedans, le malade a beaucoup de difficultés à ramener ce pied en position normale, et ne peut l'y maintenir. *Les muscles extenseurs de la jambe et les péroniers latéraux sont évidemment parésiés.* La sensibilité est intacte, l'intelligence parfaite.

21 mai. — Persistance des mêmes symptômes ; l'ulcération du pied s'agrandit et remonte légèrement sur la base des orteils, toutefois *l'asphyxie locale des extrémités a disparu.* La température du soir est de 38°,3 ; le pouls bat régulièrement à 84.

22 mai. — La portion terminale de la pulpe des 4e et 5e orteils présente une coloration bleu noirâtre sur un espace large comme une pièce de vingt centimes; à ce niveau, et dans les parties voisines, l'insensibilité de la peau est complète.

On entend encore quelques râles humides à la base gauche; les crachats contiennent du pneumo-bacille et du staphylocoque blanc, mais pas le moindre bacille de Koch.

23 mai. - Bon état général : la température est au voisinage de la normale : le pouls régulier bat à 80.

Les réflexes rotuliens sont exagérés des deux côtés; l'adduction et la chute du pied gauche se sont encore accusées.

Le malade se plaint de très violentes douleurs spontanées dans la partie externe du pied gauche. Cette région est le siège d'un gonflement modéré; d'une cyanose assez marquée : la peau qui recouvre la saillie postérieure du 5e métatarsien et la malléole externe est d'un rouge vif. La zone ecchymotique noirâtre de la pulpe des deux orteils s'est légèrement accrue : elle est circonscrite par un liséré pâle. La sensibilité, explorée avec une épingle, a disparu au niveau des portions sphacélées, et légèrement diminué sur le reste des orteils.

Le 24 mai, le malade accuse de vives douleurs dans tous les orteils gauches.

Le 25 mai, la parésie des extenseurs et abducteurs du pied diminue, mais les muscles se fatiguent rapidement : le malade ressent quelques fourmillements dans tout le membre inférieur gauche. Constipation vaincue par un lavement. Urines normales.

Le 26 mai, les ulcérations de l'espace interdigital des 4e et 5e orteils ont gagné la face externe du 4e orteil. D'autre part, *on observe, sur la pulpe des deux premiers orteils, des taches ecchymotiques violacées sensiblement rondes, de la dimension d'une pièce de cinquante centimes : le malade se plaint d'une sensation d'engourdissement à ce niveau.*

Le 27 mai, température normale, *pouls intermittent à 96 :* légère céphalée. Dans l'après-midi, faiblesse insolite dans les membres supérieur et inférieur gauches. Le malade essaie de se lever sur la chaise, mais il fléchit sur la jambe gauche, et ne peut remonter seul dans son lit.

Le 28 mai (*27e jour*), au réveil, *on constate une hémiplégie de la face et des membres à gauche, à peu près complète, avec déviation conjuguée des yeux à droite, et rotation de la tête du même côté.*

L'examen du champ d'excursion de chaque œil révèle, en outre, une *paralysie presque complète du muscle droit interne droit : l'œil droit dévié dans l'angle temporal* peut, à grand'peine, atteindre la ligne médiane. L'œil gauche, en strabisme convergent, a gardé tous ses mouvements. Il n'existe pas de ptosis. Les pupilles réagissent normalement.

La paralysie du facial gauche est *incomplète;* la commissure droite est légèrement relevée : la langue et la luette sont faiblement déviées à droite; pendant le sommeil, la joue gauche, un peu flasque, est à peine soulevée par l'expiration : néanmoins le malade ne peut siffler. Il existe *un peu de parésie du facial supérieur :* le malade ne peut plisser le front, ni froncer le sourcil aussi complètement que du côté opposé. Dans les mouvements synergiques, les deux paupières se ferment facilement, mais ce mouvement est limité pour la paupière gauche agissant isolément. La rotation de la tête à droite peut être vaincue un instant, soit par le malade, soit à l'aide de mouvement communiqués, mais la déviation se reproduit presque de suite.

La paralysie des membres supérieur et inférieur gauches est totale. A droite, la force musculaire n'est pas modifiée.

Les divers modes de la sensibilité générale ou spéciale sont intacts.

Les réflexes tendineux sont exagérés d'une façon très sensible du côte paralysé : on provoque aisément la trépidation épileptoïde, et la danse de la rotule. *La perte des réflexes cutanés est totale* (plantaire, crémastérien, cutané, abdominal); le réflexe plantaire normal est remplacé par le *signe de Babinski;* l'excitation, même légère, de la plante du pied provoque l'extension immédiate et très accusée des orteils. Le pouls bat à 110, d'une façon irrégulière.

Somnolence légère. Constipation. Miction aisée, urine normale. En résumé, syndrome protubérantiel supérieur, du type Gübler-Weber.

Le 29 mai, l'hémiplégie gauche persiste; cependant, au cours de la journée, le malade a pu fléchir spontanément la jambe sur la cuisse, à deux reprises différentes.

Le matin, la rotation de la tête à droite a disparu : elle se montre à nouveau, par intervalles, dans l'après-midi. La parésie du droit interne de l'œil droit est moins accusée : le muscle amène, au commandement, l'œil dans l'angle nasal, mais il est incapable de l'y maintenir; la déviation des yeux à droite se reproduit brusquement.

Le pouls bat à 120, il est d'ailleurs irrégulier.

Pas de troubles de la parole : l'intelligence est intacte, les organes des sens fonctionnent normalement.

Le 30 mai (*29e jour*), le malade peut siffler. La déviation de la tête à droite a disparu : celle des yeux se modifie un instant sous l'influence de la volonté, mais se reproduit instantanément : pas de diplopie.

Le côté parésié est plus chaud que la moitié opposée du corps : on y remarque, en outre, un dermographisme très accusé ; les mains desquament jusqu'aux poignets.

Un nouveau symptôme apparaît : la gêne de la déglutition; elle est très marquée pour les liquides.

Le pouls est remarquable par son irrégularité : il bat tantôt à 72, tantôt à 96, ou bien encore à 120; d'autre part l'impulsion cardiaque varie d'énergie d'un moment à l'autre : on note de l'arythmie et des intermittences.

Pas de troubles de sensibilité.

Les lésions paraissent donc intéresser à la fois les tractus moteurs des membres, les noyaux du facial, du moteur oculaire commun, du grand hypoglosse et du pneumogastrique (spinal).

Les troubles trophiques et vasculaires, signalés du côté des orteils à gauche, persistent sans s'aggraver; le malade n'y accuse plus de douleurs spontanées.

Le 31 mai, céphalée frontale et obnubilation. *Léger ptosis de la paupière supérieure gauche :* perte des réflexes conjonctivaux et palpébraux du même côté.

Déviation très marquée des yeux à droite, paralysie complète de la convergence à droite.

Gêne toujours sensible dans la déglutition; un peu de dysarthrie passagère.

Du côté de l'hémiplégie, les mains et les pieds sont rouges et chauds.

Dans la soirée, amélioration notable de tous les symptômes : la céphalée disparaît presque totalement, le malade parle et mange facilement. Toutefois, la paralysie de l'hémi-oculo-moteur gauche persiste.

Le 1er juin, ni céphalée, ni somnolence; le pouls toujours régulier, comme force et comme rythme, bat le plus souvent à 114.

La conjonctive bulbaire gauche est vivement injectée; de ce côté, on note de l'hypersécrétion lacrymale.

Le malade plisse le front, fronce le sourcil, siffle facilement; il

ouvre et ferme l'œil sans difficulté. Déviation persistante de la langue et de la luette.

Il a pu, dans la journée, fléchir et étendre plusieurs fois la jambe gauche; la paralysie du membre supérieur est toujours totale. Les réflexes tendineux restent très exagérés. La température oscille autour de 37°, depuis *plusieurs jours*.

Le 2 juin, dans la matinée, tous les phénomènes parétiques ont diminué. La déviation conjuguée des yeux a disparu : elle ne se reproduit que par la fixation soutenue; très légère parésie du droit interne droit.

De la paralysie faciale il ne subsiste guère que la déviation de la langue et de la luette à droite, et un peu de déviation de la commissure labiale.

Le pouls très irrégulier bat autour de 120.

Dans la soirée, le thermomètre accuse 37°,4, sous l'aisselle; une céphalée très violente nécessite le placement de 6 sangsues aux apophyses mastoïdes; le malade soulagé s'endort paisiblement.

3 juin. — A 5 h. 1/2 du matin, *ictus apoplectique brusque, perte complète de la connaissance, paralysie des sphincters, résolution des membres, cyanose de la face.*

A 7 h. 1/2 du matin, *ophtalmoplégie totale de l'œil droit avec large mydriase.*

A 9 heures, *ophtalmoplégie totale de l'œil gauche, diplégie faciale, startor, cyanose progressive.*

Mort à 11 heures du matin.

Nécropsie faite 30 heures après la mort. Le cadavre est encore assez bien musclé. La face et le cou sont livides, violacés.

Le pied gauche offre des ulcérations assez profondes de la peau qui recouvre la face interne des 4e et 5e orteils, ainsi que de la face externe du 4e. (Fig. V, pl. XV.)

En outre au niveau de la pulpe des 1er, 2e, 4e et 5e orteils, on voit des plaques violet sombre, de la dimension d'une pièce de cinquante centimes. (Fig. IV, pl. XV.)

Cavité thoracique. — Le péricarde, intact, contient une faible quantité de sérosité citrine. Le cœur, contracté en systole, a ses dimensions normales; ses cavités sont vides, ses valvules intactes; la consistance et la coloration de la fibre paraissent normales; les coronaires sont perméables.

L'*aorte ascendante* présente, à 4 centimètres au-dessus des valvules sygmoïdes, trois plaques d'athérome; l'une d'elles, qui a la dimension d'une pièce de vingt sous, se trouve sur la portion externe de la circonférence du vaisseau; elle est ossiforme, de couleur blanche; c'est le reliquat d'une inflammation ancienne dont la cicatrice fibreuse a été envahie par les sels calcaires : à droite et à gauche, se voient deux plaques plus récentes, de dimensions analogues, de consistance assez

molle; leur couleur tire sur le chamois; leur surface est lisse; l'endothélium ne semble pas altéré à leur niveau.

La plèvre gauche est intacte; à droite, on trouve quelques adhérences récentes assez serrées au niveau de la partie latérale du lobe moyen.

Le parenchyme pulmonaire est le siège d'une légère hyperémie au niveau des bases; l'examen le plus attentif ne montre aucun vestige de lésion tuberculeuse ancienne ou récente; les ganglions inter-bronchiques à peine tuméfiés sont sensiblement normaux.

Cavité abdominale. — Le grand épiploon est intact, le petit bassin est vide; les anses grêles, le gros intestin, l'appendice, les ganglions du mésentère n'offrent aucune lésion appréciable; l'ampoule rectale contient des matières moulées; les organes génitaux sont normaux.

Le foie pèse 1900 grammes; à la coupe il laisse écouler un peu de sang noirâtre; la consistance du parenchyme ne semble que peu modifiée.

La rate présente des altérations macroscopiques du plus haut intérêt; elle est nettement bilobée, en forme de gourde; mais son volume est peu augmenté : le lobe supérieur, plus petit, est transformé en une bouillie rouge sale absolument diffluente; dans le lobe inférieur renflé, le tissu splénique a presque disparu, pour faire place à trois grosses masses caséeuses ayant la consistance du mastic, entourées d'une sorte de coque fibreuse, relativement peu épaisse; l'examen direct de ce caséum y révèle la présence de très nombreux bacilles de Koch, très difficiles à colorer.

Les *reins* ont leur volume normal; leur forme et leur aspect extérieur sont conservés; mais à la coupe on trouve dans la substance corticale, au voisinage de la périphérie, toute une série de taches gris jaunâtre, de consistance assez ferme, bordées par un liséré, une zone dure et dense, de couleur violacée; les dimensions de ces petits blocs fibro-caséeux sont restreintes, variant d'un grain de mil au volume d'un pois. Les frottis n'ont pas permis d'y déceler le bacille de Koch, bien qu'il s'agisse de lésions tuberculeuses; mais elles semblent de date fort ancienne.

Cavité crânienne. — Les méninges de la convexité sont saines. L'hémisphère droit présente à sa surface une coloration foncée due à l'hyperémie très marquée des veines superficielles. Les méninges de la base, les vaisseaux de l'hexagone de Willis, aussi bien que les artères sylviennes ne présentent rien d'anormal à la simple inspection.

Les hémisphères sont intacts.

Les pédoncules cérébraux sont sectionnés au ras du mésocéphale; puis on pratique dans la partie supérieure de ce dernier deux coupes assez rapprochées. Ces diverses surfaces de section présentent toute une série d'hémorrhagies punctiformes, qui paraissent d'origine récente.

Elles se prolongent sur la partie supérieure du plancher du qua-

trième ventricule, dans la zone d'origine du grand hypoglosse, du glosso-pharyngien et du pneumo-gastrique. L'écorce cérébrale, les ventricules latéraux, le centre ovale, les noyaux gris ont paru intacts.

EXAMEN DU PÉDONCULE, DE LA PROTUBÉRANCE ET DU BULBE.

Examen macroscopique. — L'examen macroscopique fait noter les particularités suivantes :

La coupe du *pédoncule* (fig. 1, pl. XV), à sa partie la plus voisine de la protubérance, montre la présence de taches lie de vin disséminées, qui ne sont autres que des foyers hémorrhagiques. Ces hémorrhagies siègent à la fois dans la calotte et dans le pied du pédoncule.

1° *Dans la calotte :* il existe deux foyers voisins de l'aqueduc de Sylvius; un autre est situé du côté opposé longeant le noyau rouge; enfin à la partie inférieure de la calotte deux autres foyers, dont l'un est assez volumineux. Ces deux derniers, si l'on en juge par leur situation, ont dû assurément intéresser un ou plusieurs des filets du moteur oculaire commun, filets qui dans cette région sont nettement séparés et isolés les uns des autres.

2° *Dans le pied:* La continuité du locus niger du côté droit est interrompue par plusieurs petits foyers semblables; un seul siège au niveau du locus niger du côté opposé. Mais les plus importants d'entre eux se sont développés dans le voisinage de l'espace interpédonculaire, en une région où ils ont envahi, de chaque côté, une partie des faisceaux moteurs pyramidaux et la totalité des fibres du moteur oculaire commun. C'est sans doute de cette dernière localisation, capitale dans l'espèce, que relèvent les phénomènes de déficit observés dans les derniers jours de la vie du malade, phénomènes dont l'ensemble s'est montré sous la forme du syndrome de Weber.

La coupe de la *protubérance* (fig. 2, pl. XV) décèle encore deux foyers hémorragiques, dont l'un est situé au milieu de la zone des conducteurs pyramidaux, l'autre au niveau de la substance grise.

Les parties les plus inférieures de la protubérance et le bulbe (fig. 3, pl. XV) montrent de très petites hémorragies disséminées dans toute l'étendue de la coupe.

Examen microscopique. — Après les fixations et modes de coloration usités, l'examen microscopique n'a pu faire percevoir que les foyers hémorragiques, révélés par l'existence des éléments histologiques du sang, épanchés en des régions correspondant à ce que l'examen macroscopique avait fait noter. Mais aucune dégénérescence des conducteurs n'a pu être décelée.

Examen de la rate. — Les coupes ont porté sur le bloc caséeux et le parenchyme du voisinage. Au milieu de la substance finement granuleuse du caséum, on voit çà et là les sections de grosses travées fibreuses; puis des artérioles encore perméables, mais très épaissies par un manchon scléreux de péri-artérite. En dehors, se trouve un tissu aréolaire

grossier, dont les mailles ne contiennent que peu d'éléments cellulaires. Ces aréoles sont bordées de faisceaux connectifs ondulés, assez serrés, mais laissant néanmoins entre leurs strates des lacunes garnies de pigment rouillé ou jaune-ocre, résidu probable d'anciennes hémorrhagies interstitielles.

Les artères disséminées dans toute cette région péri-caséeuse sont atteintes, ou de péri-artérite ou d'endo-périartérite très prononcées; quelques-unes ont été anciennement le siège de thrombus depuis longtemps organisés.

Nulle part, on ne trouve de cellules géantes, ni d'amas nodulaires.

Examen des reins. — Autour des petits blocs caséeux, difficilement colorables, on note des nappes de tissu fibreux au sein desquelles se voient encore des vestiges de tubes contournés, avec leur lumière partiellement obstruée par les noyaux des cellules fonctionnelles dont le protoplasma a disparu presque complètement; çà et là on aperçoit le dessin de glomérules sclérosés, directement recouverts par leurs capsules épaissies. A la limite de ces lésions, et des portions du rein qui fonctionnent encore, on note une infiltration de cellules jeunes assez accusée; nulle part on ne trouve de cellules géantes, ni de formations tuberculeuses récentes.

A côté des lésions spécifiques guéries, on note une altération diffuse ancienne des vaisseaux artériels et du tissu conjonctif. La capsule est épaissie, formée de strates ondulés de faisceaux connectifs; çà et là on note quelques petits îlots hémorragiques sous-capsulaires qui paraissent résulter d'un raptus congestif de la dernière heure ayant rompu des rameaux vasculaires altérés. Le tissu connectif intertubulaire et périglomérulaire est partout épaissi; mais nulle part la sclérose n'est assez avancée pour amener le collapsus des divers points du trajet des canalicules urinifères. La cavité capsulaire est partout conservée, et les bouquets glomérulaires ont gardé leur perméabilité.

En revanche les artères du rein sont frappées d'artério-sclérose, qui se manifeste principalement par des lésions de péri-artérite très accusées; quelques rameaux offrent également un épaississement marqué de l'endartère.

A côté de ces lésions anciennes qui intéressent surtout la charpente conjonctivo-vasculaire du rein, on note çà et là une infiltration lymphomateuse discrète dans la région des tubes contournés. L'épithélium rénal est à peu près partout conservé avec ses caractères normaux; quelques cellules des tubes de Ferrein sont légèrement abrasées à leur surface.

En somme le rein paraît avoir subi, sous l'influence de lésions tuberculeuses anciennes et guéries, une lente irritation de ses vaisseaux, une artérite chronique dont relève l'épaississement général du tissu connectif; puis, vers la fin de la vie, un processus inflammatoire aigu s'est esquissé, donnant lieu à de la diapédèse interstitielle et à une légère altération des épithéliums les plus différenciés.

Examen du foie. — La disposition générale des lobules est peu modifiée. Les cellules hépatiques paraissent intactes. Les capillaires intertrabéculaires sont dilatés, surtout au voisinage des veines sus-hépatiques, et disloquent par places les cordons cellulaires.

Les veines sus-hépatiques et les veines portes présentent un léger épaississement scléreux de leurs parois, sans traces d'endophlébite. Les divers rameaux de l'artère hépatique sont atteints de péri-artérite; quelques-uns offrent même des lésions d'endartérite oblitérante : on trouve également des manchons scléreux autour des gros canaux biliaires. Çà et là, dans l'espace porte, autour des vaisseaux, des cellules jeunes, d'origine diapédétique, s'étalent en traînées, ou se réunissent en amas.

En somme, les lésions du parenchyme hépatique sont, avant tout, d'ordre conjonctivo-vasculaire et résultent d'altérations diffuses et anciennes des divers rameaux de l'artère hépatique qui doivent assurer la nutrition pariétale des veines sus-hépatiques et portes, aussi bien que celle des conduits biliaires. Le foie est atteint d'artério-sclérose chronique, sans dégénérescence de ses cellules fonctionnelles.

Examen des nerfs périphériques et de leurs vaisseaux (fig. 6 et 7, pl. XV). — L'examen histologique des nerfs périphériques n'a porté que sur les nerfs collatéraux des doigts dont les fonctions semblaient avoir été troublées pendant la vie.

Les dissociations ont démontré très nettement l'existence d'une dégénérescence wallerienne très accusée, à toutes ses phases évolutives, depuis la segmentation de la myéline en boules, jusqu'à l'atrophie presque complète de certains tubes nerveux.

Les coupes ont décelé des altérations au niveau des faisceaux nerveux et au niveau de leurs vaisseaux.

Les faisceaux se font remarquer par une rareté extrême des tubes nerveux. Les filets sains sont en nombre très restreint; enfin des noyaux se voient en assez grande abondance. Pas de développement de tissu fibreux.

Les vaisseaux ont subi des lésions marquées : sur les vaisseaux les plus volumineux, les artérioles principalement, on remarque un épaississement inflammatoire d'origine déjà ancienne, intéressant la tunique externe, et surtout la tunique interne. Parfois même, les artérioles sont oblitérées, soit par le développement exagéré de l'endartère, soit par un thrombus non organisé, qui semble être de date encore récente. Enfin, les vasa-nervorum, eux aussi, sont altérés; leur paroi est épaisse, nettement conjonctive; des thrombus bouchent parfois leur lumière.

En somme, on perçoit deux genres d'altérations : les unes nerveuses, les autres vasculaires; la lésion vasculaire semblant la plus ancienne, surtout quand on rapproche son existence des lésions semblables des gros vaisseaux.

Cette observation est intéressante à plus d'un titre : elle offre, en effet, certaines particularités qui méritent d'être successivement passées en revue.

Le fait primordial est l'existence d'*une tuberculose* grave, très ancienne, ayant dès la première enfance disséminé ses lésions caractéristiques dans le parenchyme de deux organes de la plus haute importance, la rate et les reins, et provoqué d'une façon lente et insidieuse, à l'aide de ses toxines longtemps diffusées, de notables altérations des parois de la première portion de l'aorte, ainsi que des phénomènes généralisés d'endo-péri-artérite au niveau des circulations périphériques ou parenchymateuses.

Malgré la multiplicité et la gravité des lésions, le sujet s'est normalement développé ; il est arrivé à l'âge de dix-neuf ans sans avoir le souvenir d'aucun trouble fonctionnel : bien plus, il exerçait la fatigante profession de boulanger depuis plusieurs années, sans avoir vu fléchir une seule fois sa bonne santé habituelle.

C'est là le type parfait de la tuberculose arrêtée dans sa marche, devenue absolument latente, au point d'être complètement ignorée du sujet qui la porte.

Tout nous invite à penser que le début des lésions bacillaires coïncide avec les premiers mois de la vie, et relève, sinon de l'hérédité, tout au moins d'une contagion familiale précoce, ce qui est d'ailleurs le cas le plus fréquent : à ce point de vue, notre enquête reste incomplète, car si le malade affirme la mort prématurée de son père et de sa sœur, il ne peut fournir aucun renseignement sur la cause de ces décès.

Mais la localisation même de la tuberculose à la rate et aux reins, comme aussi l'ancienneté certaine des lésions rencontrées, nous permettent d'en faire remonter l'origine à la première enfance.

Il est de règle en effet, chez l'enfant, que la tuberculose ne se limite pas à un seul organe : elle en occupe plusieurs à la fois. La rate est un des parenchymes les plus fréquemment envahis : sur 312 autopsies d'enfants tuberculeux, Rilliet et Barthez y rencontrent 107 fois des lésions spécifiques. Dans 75 cas, il s'agissait de garçons qui y paraissent

plus prédisposés que les filles. C'est de 1 à 10 ans que l'organe est le plus souvent envahi : on peut d'ailleurs y rencontrer toutes les variétés de tubercules; néanmoins, les masses formées par la réunion de tubercules miliaires y sont moins fréquentes que les lésions disséminées. L'atteinte de la rate ne s'accuse par aucun symptôme spécial, et n'engendre pas fatalement l'hypertrophie de l'organe : cette variété de tuberculose a, dans la majorité des cas, *une origine vasculaire*.

Il en est de même de celle des reins quand elle est disséminée ; dans les deux organes, il s'agit alors d'une poussée granulique, et dans ce cas, chez l'enfant comme chez l'adulte, la coïncidence d'une atteinte splénique n'est pas rare ; d'autre part, les reins seuls sont atteints, à l'exclusion de l'uretère et de la vessie ; la substance corticale est toujours envahie de préférence ; la distribution des embolies bacillaires qui franchissent le réseau glomérulaire, et des tubercules qui succèdent aux granulations agminées est des plus irrégulières : la caséification est rapide, et la transformation fibreuse ou calcaire constitue le processus habituel de guérison. Cette tuberculose rénale de l'enfant est une affection qui, souvent, passe inaperçue, comme celle de la rate ; sa constatation est fréquemment une découverte d'autopsie.

C'est ainsi que les choses se sont passées chez notre sujet. Tous les traits de cette description lui paraissent applicables. L'atteinte tuberculeuse rénale avait évolué vers la guérison dans ses foyers anciens, sans influencer les épithéliums voisins, à tel point que, jusque dans les derniers instants de la vie, l'albumine ne pouvait être décelée dans l'urine. Le rein était cependant altéré de longue date, dans ses vaisseaux artériels, et son substratum connectif, mais la néphrite interstitielle d'origine artérielle et toxique n'avait pas réalisé encore un tissu assez dense ni assez épais et compact pour étouffer l'élément essentiel, la cellule des canaux sécréteurs et excréteurs. Le glomérule n'avait pas souffert davantage. On sait, du reste, depuis les belles études de Lancereaux, que les lésions du glomérule et, en général, celles du rein ne sont pas exactement subordonnées au degré

du rétrécissement de ses artères de gros ou moyen calibre.

Il ne faut pas s'étonner non plus que les reins aient pu conserver leurs dimensions normales. Quand l'inflammation reste prédominante sur le tissu conjonctif sans atteindre, en même temps, et au même degré, la partie glandulaire, l'organe ne varie que peu en volume. C'est précisément ce qui arrive dans les intoxications chroniques à marche lente, comme celle qui nous occupe.

Il est difficile d'assigner une époque précise au début de l'infection spécifique de la rate et des reins, aussi bien que d'en fixer le mécanisme exact, car nous n'avons retrouvé aucun vestige du foyer initial d'où serait partie la graine bacillaire : nous ne pouvons rien affirmer non plus au sujet du temps employé par l'organisme pour évoluer son processus de défense, et l'amener à la production de la sclérose protectrice, mais s'il est infiniment probable que les lésions des reins et de la rate sont contemporaines, on peut affirmer aussi que moins diffuses, plus limitées dans les reins, elles ont été rapidement cicatrisées, tandis que les foyers confluents de la rate commençaient à peine à s'entourer d'une barrière de sclérose, et contenaient encore des bacilles spécifiques, susceptibles de fixer les matières colorantes, et probablement de sécréter leurs produits solubles.

Cette longue persistance de foyers actifs de tuberculose dans un organe des plus vasculaires va servir à nous expliquer les lésions artérielles diffuses et profondes que présentait ce jeune homme. Malgré ses dix-neuf ans, il se trouvait atteint d'aortite chronique et d'artério-sclérose à un degré qu'on ne rencontre même pas chez tous les vieillards. La paroi de ses artères, imprégnée pendant de longues années par la tuberculine, avait réagi suivant son mode habituel.

Dans l'aorte, l'inflammation des vasa-vasorum provoquait la formation de pustules d'athérome, les unes très anciennes et déjà calcifiées, les autres granulo-graisseuses et molles encore; dans les artères de la périphérie, toute la paroi subissait une lente irritation, aboutissant, en dernière analyse, à de l'endo-péri-artérite, à de l'artério-sclérose.

L'infection tuberculeuse avait donc usé le sujet avant

l'âge, et pour mettre en évidence ces lésions diffuses et profondes du système vasculaire, jusqu'alors latentes, il suffisait d'un incident toxique ou infectieux.

La rougeole, ayant épargné le malade dans son jeune âge, a été cet épisode révélateur : elle n'a point agi, comme elle le fait si souvent, en donnant un coup de fouet à la tuberculose endormie; nous n'avons pas eu à constater la dissémination granulique qu'on observe communément en pareille occurrence ; mais la maladie éruptive, par ses toxines propres, ou bien grâce à l'appoint de celles fournies par les germes de l'infection secondaire du poumon, a parachevé la ruine du système artériel périphérique en y suscitant une nouvelle poussée inflammatoire, ou bien encore en provoquant des phénomènes de vaso-dilatation incompatibles avec la perte de l'élasticité des vaisseaux qui ont cédé sous l'effort.

Cette insuffisance vasculaire s'est manifestée principalement au niveau des petits vaisseaux des pédoncules cérébraux, de la protubérance et du bulbe ; l'irrigation sanguine des noyaux et des conducteurs blancs de ces importantes régions du mésocéphale s'est trouvée d'abord compromise, mal assurée ; puis des ruptures multiples, irréparables, se sont faites brusquement, engendrant l'ictus mortel.

Quand on envisage l'histoire clinique du malade, on est frappé de ce fait, que les symptômes successivement observés du côté de l'encéphale paraissent ressortir, sans exception, à des troubles fonctionnels des conducteurs blancs et des noyaux gris contenus dans le pédoncule cérébral, la protubérance ou le bulbe. On remarque, d'autre part, la grande variabilité dans l'intensité des phénomènes parétiques qui se déroulent au cours de l'affection : c'est là un caractère assez spécial aux troubles de nutrition que suscite, dans les éléments nerveux, une irrigation sanguine vicieuse et insuffisante ; aussi bien, la nécropsie vient-elle confirmer cette pathogénie, en nous révélant une série de ruptures vasculaires, spécialement étendues et confluentes au niveau des points d'union du mésocéphale, avec le cerveau d'une part, avec la moelle épinière de l'autre.

Ces lésions artérielles sont limitées, dans l'espèce, à des

ramifications vasculaires de mince volume : la plupart ne mesurent en effet que 1/3 à 1/4 ou 1/6 de millimètre de diamètre. Ce fait est intéressant en lui-même, car il est de nature à confirmer l'hypothèse émise sur la part prépondérante que la tuberculose doit, à notre sens, revendiquer dans la production des lésions vasculaires ; les artérites tuberculeuses ne portent, en effet, le plus souvent que sur des artérioles voisines des capillaires, au rebours de celles de la syphilis par exemple, qui s'attaque plus volontiers aux vaisseaux d'un volume plus considérable.

Mais il est encore plus curieux de voir que les lésions des vaisseaux dessinent en quelque sorte l'irrigation vasculaire *centrale* de la région, telle que l'a décrite Duret. C'est dans la zone de distribution du tronc basilaire, spécialement au niveau de ses origines et de sa terminaison, que les artères ont été lésées, et finalement rompues.

Les altérations des rameaux du groupe *sus-protubérantiel*, issu le plus communément des *cérébrales postérieures*, nous expliquent l'hémiplégie variable gauche, puis ultérieurement les troubles ophtalmoplégiques, d'abord à peine esquissés par la paralysie du droit interne droit, puis violemment accusés par l'ophtalmoplégie double terminale.

D'autre part, les troubles du rythme cardiaque, la dysarthrie, la gêne de la déglutition relèvent, à n'en pas douter. de lésions des *artères* dites *sous-protubérantielles*, issues de l'origine même du tronc basilaire, ainsi que des spinales antérieures : ces vaisseaux irriguent, en effet, la moitié inférieure du plancher du quatrième ventricule, où sont disséminés les noyaux du grand hypoglosse, du glosso-pharyngien, du pneumo-gastrique et du spinal.

Par contre, les rameaux centraux du *groupe médio-protubérantiel*, nés du tronc basilaire lui-même, dont le volume est plus considérable, et qui assurent la circulation de la partie supérieure du plancher du quatrième ventricule, ont paru moins profondément altérés : d'après la topographie des hémorragies, il semble toutefois qu'on puisse attribuer à leur rupture la diplégie faciale des dernières heures du malade. Certaines artérioles ont été épargnées, ou plutôt

n'ont pas manifesté leurs altérations : on n'a observé aucun trouble, en effet, dans la zone du trijumeau, pas plus que de l'acoustique.

Aux extrémités des membres, le système nerveux périphérique souffrait également, ainsi que les coupes et dissociations nous l'ont révélé. La dégénérescence wallérienne observée paraît, de prime abord, devoir être rapportée en grande partie aux altérations importantes des vaisseaux nourriciers propres de ces nerfs frappés d'endo-péri-artérite à tendance oblitérante.

Il est cependant possible que l'infection revendique une part plus active et plus directe dans la production des lésions nerveuses. Cette seconde interprétation laisse aux sténoses et aux oblitérations des vasa-nervorum toute leur importance, car si nous sommes peu disposés à croire qu'elles ont créé la totalité des lésions des conducteurs nerveux, nous pensons qu'elles ont mis toutefois ces derniers dans des conditions de moindre résistance, et les ont livrés amoindris aux toxines dont l'action a été, dès lors, plus rapide et plus profonde.

Nous n'osons pas affirmer, en un mot, que ces altérations nerveuses soient d'origine purement vasculaire. Cette variété de névrite est encore, en effet, l'objet de controverses et de multiples interprétations.

Küssmaul et Maïer [1], qui ont signalé, les premiers, ce mode de production des névrites, estimaient que la dégénération des fibres nerveuses pouvait être le fait d'une compression mécanique produite par des manchons épais de tissu fibreux, développés autour des vaisseaux artériels. Plus de vingt ans après, Minkowski [2], rapportant deux cas de polynévrites terminées par la mort, trouvait simultanément une atrophie généralisée des fibres nerveuses, une hyperplasie marquée du périnèvre, et des lésions d'artérite oblitérante dans les vaisseaux de ce substratum conjonctif,

1. Küssmaul et Maier, Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthumliche Arterienerkrankung (*Deutsches Archiv für klin. Medicin*, 1866, Bd I, page 484).

2. Minkowski, Beiträge zur Patholog. der Neuritis (*Mittheilungen aus der medizin. Klinik zur Königsberg,* Leipzig, 1888).

et concluait simplement que la lésion vasculaire était de nature à favoriser le développement des altérations névritiques. Joffroy et Achard[1] furent plus catégoriques, et affirmèrent, en 1889, que la dégénération des nerfs peut résulter uniquement de l'épaississement et de l'oblitération de leurs artères nourricières; la fibre nerveuse, privée de l'irrigation sanguine, meurt par un mécanisme analogue à celui qui produit le ramollissement du cerveau, et, d'autre part, la mortification du tube nerveux en un certain point de son trajet serait capable de produire l'effet d'une section; elle deviendrait le point de départ d'une dégénération secondaire étendue à toute la portion de nerf située au-dessous, ce qui permet de concevoir la possibilité d'altérations nerveuses très prononcées sur des rameaux périphériques, alors même qu'on n'y trouve pas d'oblitération artérielle, celle-ci ayant un siège beaucoup plus élevé. Cette conception de la névrite d'origine vasculaire a été admise par Dutil et Lamy[2] qui ont relaté une observation de ce genre en 1893. Ils insistent, comme les auteurs précédents, sur le parallélisme topographique des lésions vasculaires et nerveuses et croient légitime d'admettre que la dégénération des nerfs résulte de l'épaississement, de l'oblitération de leurs vaisseaux.

Enfin Raymond[3] fait remarquer dans ses Leçons cliniques de 1897, qu'une thèse inverse a été récemment soutenue par Schlesinger et Bervoetz; pour ces derniers auteurs, ce ne serait pas la lésion vasculaire qui engendre la névrite : c'est la névrite qui tient sous sa dépendance la lésion vasculaire.

Quand on considère la succession des phénomènes cliniques observés chez notre malade, on ne peut manquer d'être frappé par ce fait que les troubles névritiques subjectifs et objectifs, douleurs, cyanose, anesthésie, ulcérations cutanées, n'ont fait leur apparition que fort tardivement, tandis

1. Joffroy et Achard, Un cas de névrite périphérique d'origine vasculaire (*Archives de médecine expérimentale*, 1889, n° 2).

2. Dutil et Lamy, Contribution à l'étude de l'artérite oblitérante progressive, et des névrites d'origine vasculaire (*Archives de médecine expérimentale*, 1893).

3. Raymond, *Leçons sur les maladies du système nerveux* (1897).

que les lésions vasculaires rencontrées étaient sûrement d'origine fort ancienne.

Il ne s'est écoulé que dix-neuf jours entre l'apparition des premières douleurs plantaires et la mort : il faut donc admettre, ou bien que la lésion des nerfs, quoique de date ancienne, est restée jusqu'à ce moment complètement latente[1], grâce à la suppléance de fibres non altérées, ou bien, hypothèse vers laquelle nous inclinons, que la névrite est de date assez récente, et relève plutôt de l'infection nouvelle que d'un trouble trophique d'origine vasculaire.

Il y a là un fait assez gros de conséquences, car il semblerait montrer que la part faite jusqu'à présent à la gêne circulatoire locale dans la production de la névrite a été un peu exagérée, ou tout au moins que la théorie de la névrite d'origine purement vasculaire n'est pas applicable à tous les cas. A notre avis, la sténose vasculaire, dans l'observation que nous présentons, n'aurait agi que pour créer un état de nutrition défectueuse dans la fibre nerveuse, et permettre sa dégénération plus rapide en la rendant plus sensible à l'action de la récente infection.

L'absence de toute lésion interstitielle dans l'épaisseur des fibres nerveuses semble confirmer cette manière de voir. Les cas cités par Joffroy et Achard, par Dutil et Lamy ne sont pas comparables au nôtre, car il s'agissait de malades âgés, chez lesquels les symptômes névritiques existaient depuis des mois, des années même. Notre sujet n'avait que dix-neuf ans, les lésions de ses artères étaient anciennes, très accusées, étendues jusqu'à l'extrême périphérie, et néanmoins ses nerfs paraissaient être restés indemnes.

C'est quinze jours seulement après le début de la rougeole qu'il présente le premier symptôme, de nature à faire supposer l'existence d'une névrite.

Faut-il admettre que l'altération de la fibre nerveuse est

1. Les névrites latentes ne sont point rares, il est vrai, chez les tuberculeux. MM. Pitres et Vaillard (*Revue de médecine*, 1886) ont signalé ce fait que leur existence échappe au malade lui-même : seul l'examen histologique les révèle. Jappa (Saint-Pétersbourg, 1898) fait remarquer, en outre, qu'en pareille occurrence, les altérations dégénératives sont plus accusées dans les ramifications terminales que dans les troncs nerveux.

restée latente jusqu'à cette époque, ou bien n'est-il pas plus logique de penser qu'elle ne date réellement que de l'apparition de ses premiers symptômes, et qu'elle est plus le fait de l'infection que de la déchéance nutritive résultant des lésions vasculaires?

Restent à interpréter la cyanose des extrémités et la grangrène limitée des orteils. Ce sont là des lésions bien rarement mentionnées parmi les complications de la rougeole. Busacca[1] en a toutefois rapporté naguère une observation; il s'agissait d'un enfant de deux ans qui, vingt jours après le début d'une rougeole assez bénigne, fut atteint d'une gangrène sèche, rapidement étendue aux deux pieds, et à la moitié inférieure des jambes; l'amputation ayant été refusée par la famille, la nature prit le soin de limiter la nécrose, qui se termina par la chute complète du pied gauche le 31e jour, puis du pied droit le 34e jour. Busacca n'ayant pas examiné les pièces au point de vue anatomo-pathologique, conclut à l'existence probable d'une sténose vasculaire par artérite aiguë : il semble, en effet, que chez cet enfant, la gangrène massive et immédiate avait une origine ischémique.

Chez notre malade, au contraire, les lésions ulcéro-gangreneuses ont été fort limitées, comme étendue et profondeur : les couches superficielles de la peau, épiderme et derme muqueux, ont seules été frappées de mortification.

L'étiologie de pareils troubles trophiques, à minime et étroite localisation, peut être évidemment cherchée dans la névrite dont les premiers symptômes ont précédé de cinq jours la lésion cutanée, mais l'altération nerveuse suffit-elle à provoquer ces phénomènes de nécrose cutanée? N'est-il pas logique de faire une part à l'hyponutrition des éléments cellulaires périphériques, résultant à la fois des lésions vasculaires artérielles, et aussi de l'action directe des toxines?

Dufour[2] cherchant à interpréter la pathogénie des gan-

1. Busacca, *Bulletin de la Société médicale internationale de Tunis*, 1901, n° 4.
2. Dufour, *Société médicale des hôpitaux* (18 octobre 1901).

grènes symétriques des extrémités dans les infections pneumoniques estime qu'il faut tenir compte de ces divers éléments; il fait remarquer qu'à la périphérie, la gêne circulatoire est permanente; aussi dès qu'elle augmente, les extrémités sont en danger de mort, et il cite, à l'appui de cette opinion, le fait expérimental qu'on peut réaliser la gangrène symétrique chez le cobaye, par une simple intoxication générale.

D'autre part, la simultanéité d'action des toxines sur la paroi des vaisseaux, sur les nerfs périphériques, et sur la peau a été tout récemment bien mise en lumière par Debove[1] dans un essai d'interprétation des troubles variés qui accompagnent ou suivent la phlegmatia alba dolens. Il est bien certain que dans notre cas, la névrite et la méiopragie cutanée ont joué un rôle plus considérable que les lésions artérielles: la gangrène s'est, en effet, réduite à une simple esquisse; elle a évolué lentement et paraît s'être limitée aux zones correspondant aux rameaux nerveux lésés; il faut enfin remarquer, fait intéressant, qu'elle n'a pas été symétrique; le pied gauche seul est frappé, bien qu'au début l'asphyxie locale ait été bilatérale dans la maladie de Raynaud. Faut-il incriminer une lésion médullaire comme point de départ des accidents? nous ne le pensons pas, car nous avons eu la bonne fortune de trouver à la fois de l'endartérite et de la névrite. Cette combinaison n'est pas fréquente, ainsi que M. Belin[2] le faisait remarquer tout récemment à la Société médicale des hôpitaux. Elle suffit à l'interprétation des faits observés, qui paraissent relever de lésions périphériques et non pas d'altérations centrales.

Résumons, en quelques lignes, l'histoire complète de ce malade. Nous y voyons un adolescent atteint d'artério-sclérose généralisée. Celle-ci relève d'une intoxication lente dont les lésions tuberculeuses très anciennes, latentes et comme assoupies des reins et surtout de la rate, constituent les foyers.

1. Debove, Phlegmatia alba dolens et névrite périphérique (*Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 1902, n° 44).

2. Un cas de gangrène symétrique des extrémités au cours de la fièvre typhoïde.

Les vaisseaux des grands parenchymes, cerveau, foie, rate, rein, sont profondément altérés, bien que les fonctions de ces divers organes n'accusent pas encore de défaillance notable; l'aorte elle-même offre des lésions inflammatoires chroniques étendues et variées.

Survient la rougeole, infection aiguë, qui frappe cet organisme taré et chancelant.

L'action des toxines nouvelles, la vaso-dilatation et les poussées inflammatoires qu'elles provoquent n'ont pas grand effort à faire pour consommer la ruine rapide et définitive de l'organisme.

Des hémorrhagies multiples parsèment le mésocéphale, tandis qu'aux extrémités, les conducteurs nerveux subissent une dégénération aiguë. Les tissus périphériques, mal nourris par des artérioles sténosées et des nerfs altérés, se nécrosent et s'ulcèrent : dans le foie, dans le rein, des poussées inflammatoires aiguës s'esquissent, attaquant les parenchymes au lieu de rester limitées aux artères et au tissu connectif voisin. La mort survient à ce moment, due à la diffusion des hémorrhagies bulbo-protubérantielles.

La tuberculose a lentement corrodé les vaisseaux comme aurait pu le faire l'âge, l'alcool ou le plomb : il s'agit d'une véritable intoxication chronique latente. L'infection morbilleuse s'est bornée à la mettre en évidence en y ajoutant quelques traits nouveaux.

Cette observation montre également que les paralysies dites morbilleuses peuvent relever, en grande partie, de lésions créées par des propathies antérieures, et simplement aggravées et mises en lumière par le virus inconnu de la rougeole. Elle contribue enfin à délimiter la pathogénie complexe des gangrènes des extrémités qu'on observe, de temps à autre, au décours de multiples infections.

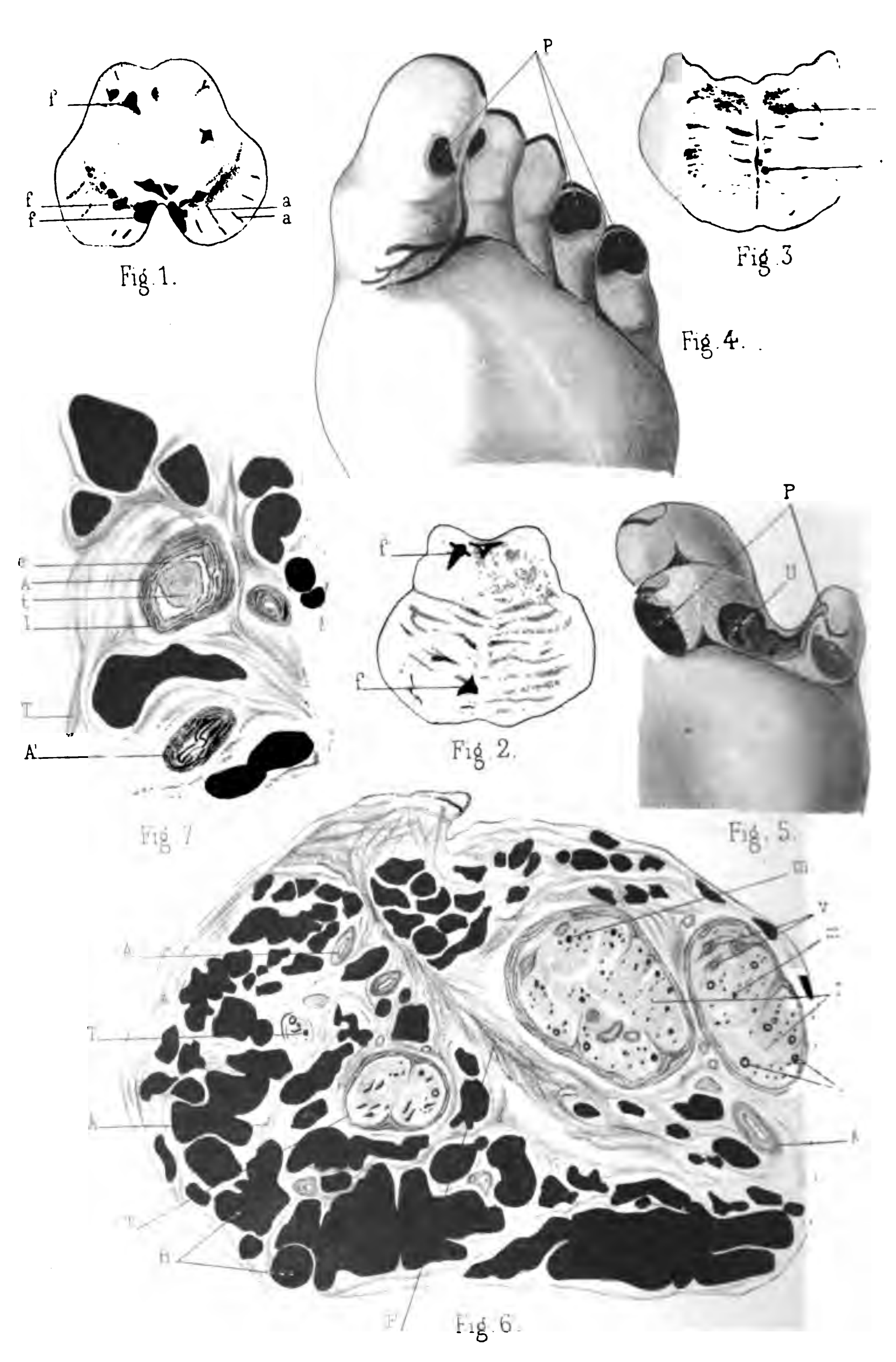


Fig. 1.

Fig. 3

Fig. 4.

Fig. 7

Fig. 2.

Fig. 5.

Fig. 6.

Lafontaine Paris

V Roussel

Masson & Cie, éditeurs.

EXPLICATION DE LA PLANCHE XV

FIG. 1. — Coupe du pédoncule cérébral (grandeur naturelle) à sa partie la plus voisine de la protubérance.

f. Foyers hémorrhagiques.
a. Artérioles du pied du pédonculo, gorgées de sang.

FIG. 2. — Coupe de la protubérance.

f. Foyers hémorrhagiques.

FIG. 3. — Coupe de la protubérance à sa partie inférieure.

f. Petits foyers hémorrhagiques.

FIG. 4. — Face plantaire du pied gauche.

P. Plaques de sphacèle au niveau des orteils.

FIG. 5. — Espace interdigital. Les deux derniers orteils ont été écartés pour montrer l'ulcération siégeant au niveau de cet espace.

U. Ulcération.
P. Plaques de sphacèle.

FIG. 6. — Coupe du nerf collatéral interne du 5e orteil (Vérick. 2. Ocul. 2). Dessinée à la chambre claire.

T. Faisceaux nerveux. Un grand nombre de tubes nerveux ont disparu.
C. Tubes nerveux avec leur gaine de myéline et leur cylindraxe conservé.
m. Boules de myéline.
v. *Vasa nervorum* oblitérés.
A. Artères du nerf présentant de l'artérite : épaississement de toutes les tuniques.
F. Tissu conjonctif du nerf avec boules de graisse (B) teintées en noir par l'osmium.

FIG. 7. — Coupes d'artérioles d'un nerf collatéral des orteils (Vérick. 6. Oc. 2).

A. Artériole présentant de l'endartérite récente.
t. Thrombus non encore organisé.
e. Endartère.
l. Limitante élastique interne.
A': Artériole présentant de l'épaississement fibreux de toutes ses tuniques, avec oblitération presque complète par endartérite chronique.
T. Tissu conjonctif.
B. Boules graisseuses teintées en noir par l'osmium.

VIII

DU PROCESSUS HISTOLOGIQUE DE L'ATROPHIE MUSCULAIRE

PAR

Le Dr G. DURANTE

Ancien interne des hôpitaux, Chef de laboratoire à la Maternité[1].

Le volume apparent d'un muscle ne suffit pas pour établir avec certitude le degré, ni même, parfois, pour permettre d'affirmer l'existence de son atrophie. L'amaigrissement d'un muscle normalement gras, les scléroses entraînent des diminutions souvent extrêmes que l'on doit distinguer des atrophies proprement dites et particulièrement de l'atrophie simple que nous étudierons seule ici. D'autre part, une infiltration adipeuse pourra compenser, excéder même la perte musculaire et entraîner l'augmentation apparente d'un muscle déjà considérablement atrophié (pseudo-hypertrophie).

L'atrophie musculaire est caractérisée par la *diminution de volume ou de nombre des fibres striées*. Il y aurait donc lieu de distinguer une atrophie *numérique* due à la disparition d'un certain nombre d'éléments et une atrophie *volumétrique* relevant de la seule diminution de volume des fibres contractiles. Mais, en fait, la diminution de volume aboutit bientôt à une diminution de nombre; aussi cette division est-elle plus théorique que pratique.

Au point de vue histologique, on a distingué les *atrophies dégénératives* et l'*atrophie simple*.

1. Communication au Congrès des neurologistes et des aliénistes (Grenoble, août 1902).

Dans les *atrophies dégénératives*, la disparition des éléments est la conséquence de dégénérescences diverses (graisseuse, cireuse, pigmentaire, etc., etc.) de la substance musculaire qui, nécrosée partiellement ou en totalité, est résorbée peu à peu et disparaît progressivement.

Ces altérations, d'ordre éminemment *toxique*, relèvent de l'action d'agents chimiques lésant la fibre dans sa substance même et entraînant sa mortification, puis son élimination. Elles se rencontrent surtout au cours des infections, des intoxications, des cachexies et, d'une façon générale, chaque fois que l'élément musculaire souffre par suite de la présence de poisons, que ceux-ci soient apportés par le torrent circulaire ou que, produits sur place, ils ne soient pas éliminés (toxines microbiennes, auto-toxines, etc.).

Lorsqu'on les observe chez les myopathiques, elles sont toujours l'indice de quelque complication surajoutée ou d'une dénutrition profonde. Dans les amyotrophies par névrite périphérique, elles sont la signature de la substance toxique qui peut intéresser les muscles non seulement par l'intermédiaire des tubes nerveux malades, mais aussi en agissant directement sur la fibre striée.

Il s'agit ici de dégénérescences vraies, analogues à celles que l'on observe dans le foie ou le rein, et qui n'ont aucun rapport avec le processus beaucoup plus complexe régissant l'atrophie simple.

Le terme d'atrophie appliqué à ces phénomènes dégénératifs devrait être évité, car il tend à rapprocher deux ordres de lésions parfaitement opposées et qui n'ont aucune parenté entre elles.

Dans l'*atrophie simple*, la diminution progressive et finalement la disparitiou des éléments sont, au contraire, indépendants de toute dégénérescence. La substance musculaire demeure vivante.

Cette altération n'est pas d'ordre toxique, mais résulte de l'évolution anormale de la cellule musculaire dans son développement physiologique. Elle relève, en effet, comme nous le verrons plus loin, non pas d'une mortification, mais d'une activité exagérée et déviée du protoplasma musculaire

qui reprend des caractères embryonnaires et subit des transformations diverses.

C'est de l'atrophie simple que nous nous occuperons exclusivement ici. Mais avant d'étudier les modifications qui entraînent cette atrophie, nous devons rappeler en quelques mots la structure normale de la fibre striée, et indiquer de quelle façon réagissent, à l'état pathologique, en dehors de toute dégénérescence, les différents éléments qui entrent dans sa constitution.

DES ÉLÉMENTS CONSTITUTIFS DE LA FIBRE MUSCULAIRE STRIÉE ET DE LEURS RÉACTIONS EN DEHORS DES DÉGÉNÉRESCENCES

La fibre musculaire se compose essentiellement de deux substances morphologiquement et fonctionnellement distinctes, le myoplasma et le sarcoplasma.

Le *myoplasma* ou substance striée est constitué par un faisceau de fibrilles réfringentes parallèles (striation longitudinale). Chaque fibrille est formée alternativement de disques clairs et de disques foncés qui, par juxtaposition avec ceux des fibrilles voisines, donnent l'impression de la striation transversale.

Ces fibrilles sont enrobées dans une substance transparente ou finement grenue qui les isole et s'étale à la périphérie de la fibre sous forme d'une mince lame continue, tapissant la face interne du sarcolemme et presque invisible à l'état normal. C'est le *sarcoplasma* ou protoplasma non différencié.

Les *noyaux* siègent dans la couche périphérique du sarcoplasma qui s'épaissit légèrement à leur niveau. Dans les cas pathologiques, lorsque le sarcoplasma augmente de volume entre les fibrilles et les dissocie, les noyaux peuvent y pénétrer à la suite et occuper un point quelconque de l'épaisseur de la fibre. Mais l'existence de noyaux ailleurs que sous le sarcolemme est toujours, au moins chez l'homme, l'indice d'un état anormal de l'élément contractile.

Le *myoplasma* est la portion fonctionnelle, éminemment contractile de la fibre. C'est un produit de différenciation

interne du sarcoplasma au même titre que le sarcolemme en est un produit de différenciation externe.

Le *sarcoplasma* représente le protoplasma proprement dit de l'élément musculaire. Quoiqu'il n'occupe qu'une minime partie du volume de la fibre, il n'en remplit pas moins des fonctions importantes, car c'est par lui que se font les échanges nécessaires à la vie de l'élément musculaire; c'est lui qui entretient, nourrit, répare les fibrilles, les remplace continuellement au fur et à mesure de leur usure physiologique.

A l'état normal la fibre peut donc être comparée à une immense cellule géante polynucléée, dont la portion axiale serait occupée par un produit spécial de différenciation. Mais la substance striée, la portion fonctionnelle, étant à son maximum de développement, forme à elle seule la presque totalité de l'élément, tandis que le sarcoplasma, la portion végétative, extrêmement réduite, n'en représente qu'une partie à peine appréciable.

Sous l'influence de toutes les causes pathologiques, le myoplasma, trop hautement différencié, ne joue qu'un rôle passif; il tend même souvent à disparaître, soit par usure progressive, soit, peut-être, par retour partiel à l'état de sarcoplasma. Le sarcoplasma, au contraire, réagit facilement, rapidement et énergiquement. Il s'hyperplasie, prolifère, soit comme agent de défense, soit pour se mettre en mesure de réparer les pertes subies. La fibre se présente, dès lors, comme un organe essentiellement *protoplasmique* (masse plasmodiale indivise ou colonie de cellules) revenu partiellement ou en totalité à un état embryonnaire presque *indifférent* et plus apte par conséquent à se prêter à des modifications et à des transformations multiples. C'est ce que nous avons appelé *régression plasmodiale ou cellulaire* de la fibre striée[1].

1. G. Durante, La fibre musculaire striée, sa régression cellulaire. Transformation et multiplication de la fibre contractile (*Presse médicale*, 1900); — Régression cellulaire de la fibre musculaire striée. Métamorphoses et multiplication de la fibre contractile adulte (*Société anatomique*, 1900); — Article: *Anatomie pathologique des muscles*, in *Traité d'anatomie pathologique*, de Cornil et Ranvier. Alcan, 1902. (Nous renvoyons à ce dernier article pour les indications bibliographiques qui ne sauraient trouver place ici.)

Ce fait n'est, du reste, qu'un cas particulier d'une *loi cytologique générale :* dans toute cellule il y a lieu de considérer séparément deux portions issues l'une de l'autre, mais morphologiquement aussi bien que physiologiquement distinctes et se comportant différemment en présence des agents pathologiques :

1° La substance différenciée (dont l'aspect et la disposition varient dans chaque cas particulier), à laquelle est réservé le rôle fonctionnel spécifique de l'élément, l'emporte à l'état normal, mais disparaît aisément sous l'influence de la moindre cause pathologique. Son existence est liée à l'intégrité physiologique de la cellule;

2° A la substance non différenciée, protoplasma homogène ou finement mais régulièrement grenu, sont dévolus les rôles de nutrition, entretien, défense et reproduction de l'individualité cellulaire. Cette portion non différenciée, plus indifférente, plus rapprochée de l'état embryonnaire, seule susceptible de donner naissance à de jeunes éléments de remplacement, prend de l'importance et l'emporte à son tour de beaucoup à l'état pathologique, où elle est chargée de lutter contre les agents pathogènes, de réparer les brèches, de préparer une régénération qui peut bientôt devenir nécessaire.

On peut donc dire d'une façon générale que *dans tout élément cellulaire considéré à l'état normal et à l'état pathologique, il y a interversion dans l'importance réciproque de la portion différenciée et de la portion non différenciée.*

Un exemple en est donné par le système nerveux. Après la section d'un tronc nerveux, les modifications que la méthode de Nissl met en évidence dans les cellules centrales ne sont nullement, à notre avis, des dégénérescences. Elles répondent, croyons-nous, à une modification ou une disparition totale ou partielle de la substance fonctionnelle différenciée, coïncidant avec une prédominance passagère ou définitive de la portion non différenciée. Il s'agit d'une suractivité du protoplasma cellulaire non différencié, d'une variété de tuméfaction trouble analogue à celle que nous avons décrite dans la fibre musculaire, et nullement d'une dégénérescence.

Dans la fibre musculaire cette suractivité du protoplasma non différencié se manifeste par un épaississement local ou général du sarcoplasma et une multiplication plus ou moins marquée des noyaux. Son hyperplasie, localisée à la surface ou à l'intérieur de la fibre, forme des taches, des zones claires ou finement grenues. Généralisée, elle rend la striation moins distincte; l'élément tend à devenir opaque, trouble, poussiéreux, tandis que ses contours s'arrondissent et que ses diamètres augmentent.

On a assimilé cet état aux dégénérescences sous le terme impropre de *dégénérescence granuleuse protéique*. Nous avons montré [1] que sous ce nom on confondait deux lésions éminemment différentes qu'il importe de distinguer:

L'une, pour laquelle nous avons proposé le terme de *désintégration granuleuse*, est une dégénérescence vraie, d'ordre toxique, caractérisée par la liquéfaction du sarcoplasma et la désagrégation consécutive des fibrilles. Elle indique une mortification complète de l'élément strié et s'observe dans les infections, dans les intoxications aiguës graves, et surtout au niveau des foyers de myosite.

L'autre, à laquelle nous réservons le nom de *tuméfaction trouble*, est le fait de l'hyperplasie du sarcoplasma. Loin d'être une dégénérescence, elle indique, au contraire, un état de suractivité du protoplasma cellulaire. C'est cette tuméfaction trouble, et non pas la désintégration granuleuse, qui répond à l'état granuleux si fréquemment signalé dans les atrophies musculaires.

DE L'ATROPHIE SIMPLE DE LA FIBRE MUSCULAIRE

Dans l'atrophie dite simple, la fibre musculaire diminue progressivement de volume. Son diamètre, qui oscille normalement entre 40 et 70 μ, peut descendre à 10 μ, 5 μ et même 3 μ. La striation est généralement conservée jusque dans les éléments les plus grêles; parfois, cependant, elle devient

1. G. Durante, De la dégénérescence dite granuleuse protéique de la fibre musculaire striée. Tuméfaction trouble et désintégration granuleuse (*Société anatomique*, 1900).

un peu moins nette ou, au contraire, la striation longitudinale tend à s'exagérer. Sur les coupes transversales les fibres atrophiées sont arrondies, concaves, convexes, aplaties et affectent les formes les plus variables.

On a regardé cette diminution de volume comme un amaigrissement progressif, une atrophie simultanée de tous les éléments constitutifs de la fibre par résorption moléculaire. Cette hypothèse, que contredisaient les observations les plus élémentaires, n'a pu être admise jusqu'à ces dernières années que parce que personne n'a songé à la réfuter.

Si l'on étudie, en effet, les *fibrilles* des fibres les plus atrophiées, on peut s'assurer qu'elles présentent un volume sensiblement identique à celui des fibrilles des fibres normales. Elles ne s'atrophient pas. L'atrophie de la fibre relève donc, non pas de leur diminution individuelle de volume, mais de la disparition d'un certain nombre de ces fibrilles, de prélèvements successifs aux dépens de l'élément malade.

Le processus qui préside à l'atrophie musculaire simple est plus complexe qu'on ne le supposait. Peu d'auteurs ont essayé de l'élucider; presque tous se bornent à signaler les particularités qu'ils ont observées sans réussir à établir l'évolution de la lésion.

Seul le travail de Krösing [1] a marqué un progrès considérable en étudiant le développement dans les fibres et le sort ultérieur des cellules musculaires au cours des atrophies par compression et des myopathies.

Le processus qui régit l'atrophie musculaire dépend de ce que nous avons appelé plus haut la *régression plasmodiale ou cellulaire* de la fibre striée. Elle est la conséquence d'une suractivité du sarcoplasma, d'un retour partiel ou total de l'élément à un état de protoplasma moins hautement différencié, à un état voisin de l'état embryonnaire qui lui permet de subir des transformations diverses.

Les diverses phases de ce processus ont été souvent vues et figurées isolément par les auteurs qui ont donné des descriptions un peu détaillées de leurs coupes histologiques;

1. Krösing, Ueber die Rückbildung und Entwickelung der quergestreifte Muskeln (*Virchow's Arch.*, CXXVIII, 1892).

mais ils ne semblent pas avoir pu suivre la filiation qui rattache ces différents stades les uns aux autres.

C'est ce que nous nous proposons de faire ici. Il importe, toutefois, de noter tout d'abord que ces états successifs sont plus ou moins nets, plus ou moins importants selon l'intensité et surtout la marche de l'atrophie.

Les premiers phénomènes qui apparaissent dans une fibre qui va s'atrophier sont la multiplication des noyaux et l'augmentation totale ou partielle du sarcoplasma.

La *multiplication des noyaux* est parfois si abondante que l'on compte jusqu'à 20 et 30 noyaux sur une seule fibre en coupe transversale. Parfois, au contraire, elle est peu évidente et semble faire défaut. Mais nous verrons plus loin que les fibres atrophiées ne peuvent posséder un nombre en apparence normal de noyaux que si ceux-ci se sont antérieurement multipliés activement. Certains éléments en atrophie avancée, chargés de noyaux saillants, prennent un aspect moniliforme.

L'*hyperplasie du sarcoplasma* a été bien vue par Babinski[1] dans les atrophies névritiques. Elle peut être localisée ou diffuse, mais, au début, apparaît généralement à l'état de plasmode indivis (*régression plasmodiale*) et ne présente pas encore d'individualisation cellulaire.

Localisée, elle se manifeste sous forme de *taches*, de *stries* grenues ou claires que l'on pourrait aisément confondre avec des vacuoles si elles ne renfermaient souvent des noyaux, ou d'*amas protoplasmiques* chargés de noyaux bien décrits par Lewin dans un cas de myopathie et que Stier a pris pour des phénomènes de régénération.

Ces amas peuvent faire saillie à la surface de la fibre et former les *bourgeons protoplasmiques* signalés par Fuerstner[2] dans une amyotrophie névritique, par Lewin[3] dans une

1. Babinski, Article Névrites *in Traité de médecine*.
2. Fuerstner, Ueber einen eigenthumlichen Befund bei verschiedenen Formen der Muskeldegeneration (*Samml. der S.-W. deutschen Neurologen und Irrenärzte*, 1893).
3. Lewin, Zur Pathol. der progress. Muskelatrophie und verwandter Zustände (*Zeitschr. f. Nervenheilk*, 1892).

myopathie. Ces bourgeons pourront ultérieurement s'isoler en tant que cellule fusiforme, s'exfolier et tomber dans le tissu cellulaire voisin en entraînant parfois à leur suite quelques-unes des fibrilles superficielles. Ce processus de l'exfoliation musculaire a été bien décrit dans le travail de Krösing.

De par ces exfoliations la fibre se trouve diminuée d'une partie de sa substance et d'une partie de ses noyaux. Si donc elle paraît ensuite posséder encore un nombre normal de noyaux, c'est que ceux-ci étaient auparavant plus nombreux.

Nous verrons plus loin ce que deviennent les cellules ainsi individualisées.

Lorsque l'hyperplasie du sarcoplasma est *diffuse*, elle entraîne une augmentation générale du volume de la fibre qui s'épaissit, s'arrondit, et peut atteindre un volume considérable (200 μ, 280 μ). Sa striation devient souvent un peu moins nette, soit par le fait de l'épaisseur du protoplasma recouvrant le faisceau de fibrilles, soit par suite de la dissociation de ces fibrilles par le protoplasma exubérant.

Ces *fibres hypertrophiées* ont exercé la sagacité des histologistes. Déjerine a soutenu qu'elles étaient dues à une hypertrophie fonctionnelle vicariante; pour cet auteur, ces éléments, parfois énormes, étaient destinés à suppléer ceux qui avaient disparu. Cette opinion ne saurait être actuellement défendue. On se range aujourd'hui à l'avis de Erb qui en fait un *stade prémonitoire de l'atrophie*. Erb, Barsikoff, Westphal, Hitzig[1], etc., dans certains cas de myopathie peu avancés n'ont trouvé, en effet, comme seul élément pathologique que des fibres hypertrophiées. Erb, Singer[2], P. Marie ont égalemsnt constaté que chez les myopathiques au début le nombre des fibres hypertrophiées l'emporte en général sur celui des atrophiées et que dans la suite elles deviennent moins nombreuses.

1. Hitzig, Juvenile Form in hypértrophischen Stadium (*Berlin. klin. Wochenschr.*, 1889).
2. Singer, Zur Kenntn. der primären Myopathien (*Prager Zeitschr. f. Heilk.*, VIII, 1887).

Cette hypertrophie prémonitoire ne paraît, cependant, pas absolument constante (Erb). Il a à cet égard des différences individuelles dépendant de la rapidité du processus. Certains éléments se subdivisent et subissent la régression cellulaire que nous étudierons plus loin, avant que l'hyperplasie de leur sarcoplasme ait pu déterminer une augmentation notable de leur diamètre.

La présence de fibres hypertrophiées n'est pas caractéristique de la myopathie progressive comme on l'a cru. Elles s'observent également dans les amyotrophies d'origine centrale (Joffroy et Achard), dans les amyotrophies par lésions des nerfs (Westphal), et nous les avons observées dans les atrophies par compression au niveau des faisceaux les plus éloignés et par conséquent les moins atteints.

Divisions longitudinales. — La division longitudinale, très apparente dans les fibres hypertrophiées, s'observe aussi dans les autres éléments.

Elle est précédée par une traînée nucléée plus ou moins marquée de sarcoplasma, au niveau de laquelle apparaît une fente qui s'étend de proche en proche. Cette fissure est toujours disposée de telle façon que chacune de ses lèvres est tapissée de noyaux et d'une mince couche de protoplasma.

Ces divisions sont simples ou multiples, transformant la fibre en deux fibres filles ou en un pinceau de fibres grêles. Elles peuvent affecter toute la longueur d'une fibre ou une partie seulement. Dans un cas d'amyotrophie par lésion nerveuse, nous avons vu un faisceau dont tous les éléments se transformaient, presque au même niveau, chacun en un pinceau de fibres grêles. Au-dessus de ce point, il paraissait presque sain; au-dessous, il était uniquement constitué de fibres très atrophiées.

Le *sarcolemme*, qui fait défaut momentanément au niveau des divisions, est sécrété ultérieurement *in situ* par le protoplasma périphérique qui complète ainsi la gaine de la fibre fille, à moins que la rapidité des divisions successives et l'intensité de la régression cellulaire ne rendent ce perfectionnement impossible.

Parfois, nous avons observé les phénomènes d'hypertro-

phie et de division précédés de la disparition du sarcolemme. Sur les coupes, les fibres ne présentent alors plus un contour si net; elles paraissent, dans ces conditions, susceptibles exceptionnellement de fusionner localement par leur sarcoplasma exubérant, et de donner ainsi naissance à de larges placards contractiles; mais le plus souvent elles tendent à se dissocier en pinceaux qui se disséminent dans le tissu conjonctif.

Les fibres filles ainsi isolées par division sont généralement chargées d'un grand nombre de noyaux qui rendent moniliforme les plus étroites, en faisant saillie à leur surface. Cette augmentation du nombre de noyaux n'est pas due, comme on l'a soutenu, à leur rapprochement, à leur tassement, puisque l'atrophie résulte non pas d'un amaigrissement de la fibre, mais de prélèvements successifs qui, chacun, éliminent quelques noyaux. Aussi, même lorsque les fibres atrophiées n'en possèdent qu'un nombre restreint, en apparence normal, comme ces noyaux ne représentent qu'une fraction de ceux de l'élément primitif, on conçoit qu'il faille, même dans ce cas, admettre l'existence d'une prolifération nucléaire antérieure plus ou moins considérable de la fibre mère.

On ne saurait donc arriver à une estimation même approximative de cette prolifération en prenant la moyenne de noyaux renfermés dans chaque fibre; il faudrait y joindre le calcul de l'augmentation du nombre des fibres grêles et ne pas oublier les éléments tombés dans le tissu conjonctif interstitiel comme nous le verrons plus loin. On comprend dès lors que cette prolifération nucléaire, à moins qu'elle ne soit très rapide et poussée à un très haut degré, puisse passer facilement inaperçue et échapper à un observateur non prévenu.

Les divisions longitudinales sont intéressantes à étudier sur les *coupes transversales* où leur début est marqué par l'apparition d'une fente ou d'une encoche simple ou bifurquée selon qu'il se produira deux ou plusieurs éléments. La présence de noyaux au fond ou sur les lèvres de cette fissure permet d'affirmer qu'il ne s'agit pas d'une altération artificielle.

Ces fissures affectent, du reste, les formes les plus diverses et coupent l'élément, selon des lignes droites ou incurvées, aussi bien près de ses bords que dans son plus grand diamètre. Il en résulte des figures dont quelques-unes sont curieuses. Erb[1], qui a bien étudié ce point, a décrit et représenté la division en rosace. Le plus souvent, la fissure isole à la périphérie une lame semi-lunaire plus ou moins épaisse; mais on le voit parfois, affecter une disposition concentrique et séparer la fibre en deux portions dont la plus excentrique forme un cylindre creux enveloppant la centrale représentée par un cylindre plein (Erb, G. Durante).

Les fibres filles nées par divisions longitudinales, demeurant longtemps accolées les unes aux autres, se reconnaissent, sur les coupes transversales, à leur forme irrégulière (plan-concave, plan-convexe, concavo-convexe, aplatie, lamelleuse, triangulaire, etc.) et à leur groupement.

Les petits îlots, si fréquents dans les coupes, ayant, dans leur ensemble, le volume d'une fibre normale ou hypertrophiée, constitués par des fibres striées se répondant par leurs faces et imbriqués en jeu de patience, correspondent, non pas, croyons-nous, à un petit faisceau dont les éléments distincts se seraient atrophiés chacun pour leur compte, mais au résultat de la division longitudinale d'une seule fibre primitive.

Erb insiste avec raison sur ces divisions qu'il regarde comme un des processus les plus importants pour la formation des fibres grêles. Il importe, cependant, de faire observer que ces divisions, même poussées à leur dernière limite, peuvent bien former des fibres grêles, mais ne sauraient, à elles seules, donner naissance à une atrophie musculaire. Le diamètre des fibres diminue, il est vrai, mais leur nombre augmentant proportionnellement, la masse musculaire demeure nécessairement la même.

Pour qu'il y ait atrophie du muscle, il faut qu'une partie de la substance musculaire disparaisse.

Régression cellulaire. — Nous avons vu plus haut que les

1. Erb, Dystrophia muscularis progressiva (*Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilk.*, I, 1891).

amas de sarcoplasma chargés de noyaux peuvent s'individualiser à la surface d'une fibre striée, s'en détacher et s'exfolier dans le tissu conjonctif voisin (Nonne-Krösing).

Lewin, Schultze et d'autres, ont décrit des cellules fusiformes ou polygonales de nature nettement musculaire dans le tissu interstitiel. Eisenlohr, Schultze et nous-même. avons signalé de véritables *cellules géantes* de cette nature.

Cette individualisation cellulaire peut s'effectuer également à l'intérieur du sarcolemme après régression de toute la fibre et l'état de protoplasma non différencié. Il se forme ainsi d'abord une masse plasmodiale indivise, puis celle-ci se scinde peu à peu en cellules distinctes. Gombault, dans une amyotrophie d'origine centrale, a signalé la transformation totale de quelques fibres en cellules; nous-même[1] avons observé le même phénomène dans une amyotrophie centrale chez un enfant dont les fibres musculaires étaient remplacées par des rangées de cellules fusiformes imbriquées régulièrement de façon à constituer un corps cylindrique remplissant exactement le sarcolemme.

Enfin les fibres grêles produites par divisions successives, réduites à l'état de minces tractus striés bosselés par les noyaux, s'amincissent, s'effilent entre ces noyaux et se transforment en éléments fusiformes unis d'abord par leurs extrémités, puis indépendants, qui conservent quelque temps encore des débris de striation.

Métamorphoses. — Les fibres musculaires dont nous avons suivi pas à pas les modifications successives se trouvent à ce moment remplacées par des amas de protoplasma nucléé, par des cellules fusiformes ou arrondies conservant encore leurs réactions colorantes caractéristiques.

Mais ici ne s'arrête pas le processus. La *disparition apparente* de ces éléments s'opère par voie de *métamorphoses* variées.

Les cellules fusiformes perdues dans le tissu interfasciculaire s'allongent, s'effilent, s'amincissent, leur protoplasma

1. G. Durante et L. Courtillier, Atrophie musculaire par régression cellulaire totale chez un enfant atteint de pied bot paralytique congénital (*Soc. d'Obst. de Paris*, 1899).

s'atténue, perd ses propriétés colorantes; leur noyau, reconnaissable encore un certain temps grâce à son volume, diminue à son tour. Rien ne permet bientôt plus de distinguer l'élément ainsi modifié des cellules et des noyaux conjonctifs avec lesquels il se confond. Leur origine musculaire ne pourrait être soupçonnée si l'on n'en avait suivi les transformations successives. Tel est le *status fibrosus* de Krösing qui a bien étudié cette métamorphose.

Cette *métamorphose fibreuse* ou plutôt *fibroïde* peut également s'effectuer sur certaines fibres sans individualisation cellulaire. Dans un cas de sclérose musculaire, nous avons vu les fibres contractiles pénétrant dans les points malades se diviser en pinceaux de fibrilles qui, modifiant progressivement leurs réactions colorantes, se perdaient dans le tissu conjonctif, se confondaient avec lui et en acquéraient bientôt tous les caractères objectifs.

Cette transformation conjonctive explique l'augmentation apparente, en dehors de toute sclérose, du tissu interstitiel dans les amyotrophies, augmentation proportionnelle à la diminution de la fibre striée. Il ne s'agit pas là, comme on l'a dit, d'un simple tissu conjonctif de remplacement venant de substituer aux éléments musculaires disparus. La substance musculaire prend part à l'édification de ce tissu interstitiel qui, en partie, n'est que d'apparence conjonctive seulement; celui-ci contient des éléments d'origine musculaire qui seraient susceptibles de reformer à un moment donné des fibres striées si les conditions le permettaient et qui ne disparaissent que très tardivement.

Ceci est exact non seulement dans les amyotrophies, mais aussi dans les *atrophies par compression*. Nous avons pu nous assurer que les éléments musculaires modifiés entraient pour une part dans la formation de l'enveloppe d'apparence fibreuse qui limite certaines tumeurs intra ou juxta-musculaires[1].

Ailleurs, la cellule musculaire, au lieu de s'atrophier et de s'effiler dans le tissu conjonctif, se charge de graisse. Il

1. G. Durante, Enchondrome malin récidivé. Atrophie musculaire par compression (*Soc. anat.*, 1900).

ne s'agit pas de dégénérescence graisseuse, mais d'une véritable *transformation adipeuse*, car la cellule distendue par une grosse gouttelette de graisse, conserve un noyau vivace. Au début, on retrouve encore des débris de substance striée dans le protoplasma de ces pseudo-éléments adipeux. Mais, lorsque le protoplasma, distendu par la graisse, ne se présente plus que sous l'aspect d'une mince enveloppe, rien ne permet plus de déceler leur origine. Krösing, nous-même et, plus récemment, de Buck et de Moor[1], avons pu suivre pas à pas cette transformation adipeuse qui peut affecter aussi bien les cellules musculaires tombées dans le tissu interstitiel que celles qui se sont individualisées dans l'intérieur des gaines de sarcolemme.

On comprend, dès lors, l'origine de l'*adipose* parfois si intense observée dans les amyotrophies. On s'explique pourquoi cette graisse, dont le développement est en rapport avec la disparition de fibres musculaires, se dispose sur les coupes longitudinales si souvent en longues traînées parallèles régulières qui viennent remplacer parfois *in situ* les éléments contractiles absents. Au début, lorsque quelques cellules musculaires seulement se sont exfoliées dans le tissu interstitiel, leur surcharge graisseuse augmente leur volume et peut, non seulement masquer l'atrophie, mais même entraîner une augmentation apparente du volume du muscle comme dans la forme pseudo-hypertrophique.

On peut donc observer, au cours des amyotrophies, deux espèces d'hypertrophie de signification absolument différente :

L'une, l'*hypertrophie prémonitoire*, est une hypertrophie *vraie* due au gonflement des fibres dont le sarcoplasma s'hyplasie. C'est une lésion précoce qui marque le début de l'altération musculaire, mais d'intensité très variable. Elle est loin d'être toujours cliniquement appréciable, car il faut, pour cela, que la plupart des fibres s'hyperplasient simultanément.

L'autre, plus tardive, la *pseudo-hypertrophie*, correspond

1. De Buck et de Moor, Un cas de lipomatose symétrique par métaplasie graisseuse du muscle (*Journ. de neurol.*, juin 1900).

à une période où les muscles sont déjà en état d'atrophie avancée. Elle relève de l'infiltration graisseuse ou mieux de la transformation adipeuse des éléments musculaires. Selon son intensité, cette lipomatose peut déterminer une augmentation de volume parfois considérable d'un muscle dont les fibres sont déjà notablement raréfiées, ou se borner à marquer plus ou moins parfaitement les progrès de l'atrophie.

Tel est, rapidement esquissé, le processus relativement complexe qui semble régir ce que l'on a appelé l'*atrophie simple* de la fibre musculaire. Ce même processus se retrouve *identique dans toutes les formes d'atrophie* (par lésions des nerfs périphériques, par lésion des centres, myopathie progressive). Les diverses variétés d'atrophie ne diffèrent entre elles que par des éléments accessoires plus cliniques qu'histologiques, qui sont :

1° La *distribution de l'atrophie*. Elle varie nécessairement selon la cause déterminante. Elle peut, en particulier, évoluer simultanément et dans toutes les fibres d'un muscle, ou n'affecter que quelques-unes d'entre elles, ou encore les intéresser individuellement à des degrés divers. C'est dans les poliomyélites antérieures chroniques progressives, où les cellules de cornes antérieures sont inégalement et successivement atteintes, que l'on observe sur les coupes le plus grand contraste entre les différentes fibres d'un même faisceau musculaire au point de vue de leur volume.

2° La plus ou moins grande *activité* du processus. C'est dans la myopathie progressive que la régression plasmodiale et cellulaire ainsi que les métamorphoses diverses s'observent à leur plus parfait développement.

Dans l'examen des muscles en voie d'atrophie, il importe de porter l'attention, non pas tant sur les divisions longitudinales[1], incapables à elles seules d'entraîner une amyo-

1. Les divisions longitudinales ne conduisent pas toujours à l'atrophie. On les observe dans l'*hypertrophie musculaire* physiologique, et, à l'état pathologique, dans la *myopathie hypertrophiante* où elles sont la cause de l'augmentation de nombre de fibres striées que la régression cellulaire et les métamorphoses absentes ou insuffisantes ne font pas disparaître comme dans les amyotrophies. — Voir G. Durante, Hypertrophie fonctionnelle du

trophie et qui semblent jouer un rôle surtout préparatoire, que sur les phénomènes de régression cellulaire qui sont les plus importants et les plus essentiels du processus atrophique. Plus cette individualisation cellulaire sera intense, plus les métamorphoses seront abondantes et plus l'atrophie aura une marche rapidement destructive.

3° La prédominance de telle ou telle *métamorphose*. La transformation adipeuse est peu marquée dans les atrophies par lésions de nerfs. Elle est beaucoup plus accusée dans les atrophies myélopathiques et surtout dans la myopathie progressive. Nous ne connaissons pas la raison de cette lipomatose parfois exubérante. Mais, si l'on songe qu'elle s'observe au maximum dans la paralysie infantile et dans la paralysie pseudo-hypertrophique, deux affections évoluant dans l'enfance, on ne peut s'empêcher de rapprocher ce fait de la grande tendance que présentent normalement les enfants à accumuler de la graisse soit pour servir d'isolant, soit en tant que réserve nutritive éventuelle.

Le stade adipeux n'est, du reste, que passager et cède la place au bout d'un temps plus ou moins long au stade fibreux.

4° Nous n'avons eu, jusqu'ici, en vue que le processus essentiel de l'atrophie simple.

Il s'y joint parfois des *dégénérescences*[1] diverses (cireuse, graisseuse, pigmentaire, etc., etc.). Strumpell les regardait comme caractéristiques des amyotrophies secondaires aux lésions des nerfs et des centres ; leur absence devait faire songer à une myopathie primitive. Lœwenthal, Hoffmann, en décrivant des myopathies avec fibres dégénérées, ont réduit à néant cet élément de diagnostic.

Ces dégénérescences sont toujours *secondaires* ou accessoires et dues à des causes distinctes qu'il faut savoir rechercher. Leur origine est, comme nous l'avons vu, toxique. Elles relèvent en général soit de la cachexie du malade, de

muscle (*Soc. anat.*, 1900) ; — Myopathie hypertrophiante (*Soc. anat.*, 1900) ; — Anat. pathol. des muscles (articles *Hypertrophie* et *Hypertrophie musculaire*), *in Traité d'Anat. path.* de Cornil et Ranvier, 1902.

1. Il ne faut pas confondre avec les dégénérescences, la simple *tuméfaction trouble* qui indique simplement la suractivité du sarcoplasma.

sa dénutrition générale, soit d'une affection intercurrente (pneumonie, tuberculose, troubles digestifs, etc.). Dans les atrophies par névrites périphériques les dégénérescences sont plus fréquentes par suite de la nature même de l'affection. La lésion nerveuse est, en effet, la conséquence d'une intoxication ou d'une maladie infectieuse. L'agent toxique, en altérant le système nerveux, entraîne de par ce fait une atrophie simple des muscles correspondants ; mais il peut aussi agir directement sur la fibre striée et entraîner sa dégénérescence. Les deux processus atrophique et dégénératif s'observent alors simultanément, cependant ce n'est pas à la névrite qu'il faut rapporter le dernier, dont l'apparition a une cause propre, indépendante de l'état du système nerveux. Il en est de même dans certaines affections des centres relevant d'une étiologie de même ordre.

On peut supposer, toutefois, que les fibres musculaires en voie d'atrophie, se montrent moins résistantes aux poisons ; que sous l'influence d'une même cause toxique, elles dégénèrent plus facilement et plus rapidement que les fibres normales.

Il importe donc, dans les coupes de muscles, de faire chaque fois le départ de ce qui revient à la maladie principale et de ce qui relève de complications secondaires. La confusion entre les lésions essentielles et les lésions accessoires se retrouve dans presque tous les examens histologiques concernant les muscles ; elle demanderait cependant à être soigneusement évitée. Ce diagnostic est parfois délicat, mais est presque toujours possible en s'inspirant des données générales qui précèdent.

CONCLUSIONS

En résumé, l'atrophie simple des muscles résulte non pas d'un amaigrissement progressif des fibres striées, mais d'un processus complexe, toujours identique dans son allure générale et ne différant dans les diverses variétés d'amyotrophies que par sa distribution, son intensité, sa rapidité

d'évolution et la prédominance de quelques détails secondaires, de quelques-uns des stades successifs.

Ce processus peut se diviser théoriquement en trois périodes :

1° Le début, marqué par ce que nous avons appelé *régression plasmodiale* de la fibre musculaire, est caractérisé par la suractivité et l'hyperplasie locale ou diffuse du protoplasma non différencié. Les *fibres hypertrophiées* relèvent de cette hyperplasie diffuse et peuvent entraîner un stade d'*hypertrophie vraie prémonitoire* de l'atrophie.

Cette activité anormale, exagérée, déviée, du sarcoplasma, mériterait jusqu'à un certain point, comme nous l'avons dit ailleurs, le terme d'*anarchie intra-cellulaire* qu'on pourrait lui appliquer. Elle semble dépendre, en effet, d'un trouble dans l'harmonie qui doit présider aux recettes et aux dépenses de tout élément cellulaire, d'une anomalie dans la loi qui maintient normalement dans de justes limites la vitalité et l'action réciproque des différentes parties constituant l'organe si complexe qu'est la fibre striée.

2° Le protoplasma ainsi hyperplasié, tend à se diviser et à s'individualiser en éléments distincts. Il en résulte :

a) Des *divisions longitudinales* répétées qui donnent naissance à des fibres grêles, mais ne sauraient entraîner à elles seules la diminution de volume du muscle ;

b) La formation de cellules musculaires (*régression cellulaire*) qui représente un retour vers un état embryonnaire de la fibre contractile.

3° Enfin, ces cellules musculaires, perdues dans le tissu interstitiel, se modifient, semblent chercher à s'adapter à leur nouveau milieu et, grâce à leur état moins hautement différencié, subissent les transformations adipeuses et conjonctives qui les rendent bientôt méconnaissables (*métamorphoses*).

En fait, ainsi que nous l'avons fait remarquer ailleurs, ces métamorphoses ne heurtent qu'en apparence la loi de *spécificité cellulaire* qui doit toujours être interprétée en tenant compte des phénomènes de réaction et d'*adaptation cellulaire*.

Il ne faut pas oublier que les cellules sont des éléments vivants, capables, par conséquent, de se plier dans une certaine mesure aux conditions qui leur sont imposées. — L'anatomie comparée nous montre que *le milieu crée la fonction, que le milieu et la fonction déterminent la morphologie cellulaire*. Forme et fonction doivent donc évoluer dans de certaines limites sous l'influence de modifications (nutrition, innervation) apportées à ce milieu.

Si la cellule est trop hautement différenciée pour pouvoir se plier à ces transformations devenues nécessaires, elle ne pourra échapper à la destruction qu'en donnant naissance à de jeunes éléments (retour à l'état embryonnaire) plus aptes à se conformer à ces nouvelles conditions d'existence. Il est de notion courante que la cellule conjonctive peut se transformer en cellule adipeuse, il en est de même de certaines cellules épithéliales (foie gras); la cellule conjonctive est étoilée et ramifiée dans les œdèmes myxomateux, ailleurs elle se transforme en paroi vasculaire; l'ostéoblaste et la cellule géante de la moelle dérivent de la cellule cartilagineuse, etc., etc.

Il n'y a donc rien d'impossible à ce que la cellule musculaire, par suite de modifications survenant dans son atmosphère ambiante, dans sa nutrition, dans son innervation, sans cesser de rester elle-même, modifie ses sécrétions, sa forme, ses propriétés objectives et prenne des caractères la rapprochant, au moins en apparence, des autres éléments (conjonctifs, adipeux) qui vivent normalement dans ce milieu.

Par le fait de sa haute différenciation, la fibre musculaire se prête moins facilement que d'autres cellules à de pareilles adaptations qui ne pourront se réaliser qu'après un retour préalable à un état plus indifférent.

La régression plasmodiale, puis cellulaire n'est autre que ce retour total ou partiel à un état plus indifférent, plus rapproché de l'état embryonnaire, qui seul peut se plier à ces transformations ultérieures.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Les maladies infectieuses, par **G.-H. Roger**, prof. agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin de l'hôpital de la Porte d'Aubervilliers. 2 vol. in-8° de 1520 pages avec 117 fig. dans le texte. (Masson et Cie, éditeur, Paris, 1902.)

Cet ouvrage constitue une étude d'ensemble, fort claire et très documentée, sur la pathologie générale des infections. Le plan en est fort simple et conforme à l'ordre logique : les premiers chapitres sont consacrés à l'étiologie et à la pathogénie générale des infections; les suivants, les plus nombreux, aux réactions de l'organisme à l'égard des agents infectieux et de leurs toxines, ainsi qu'à l'immunité et à la prédisposition. Enfin les derniers concernent la thérapeutique, l'hygiène et la prophylaxie des infections.

Ce qui en fait l'originalité, c'est qu'au lieu de présenter sous forme de simple revue générale l'état actuel de nos connaissances sur cette question si importante et si pleine d'actualité, l'auteur développe particulièrement les résultats de ses propres recherches, poursuivies depuis plus de 10 ans, sur les infections, à l'étude desquelles il a apporté une contribution des plus remarquables. Ces recherches sont fort nombreuses, non seulement dans l'ordre expérimental, mais encore dans l'ordre clinique, car l'auteur a pu recueillir plus de dix mille observations de maladies infectieuses diverses.

Il est impossible, on le conçoit, d'énumérer toutes ces recherches personnelles. Citons seulement : l'épidémiologie des maladies infectieuses, la bactériologie des angines, l'appendicite expérimentale, le rôle protecteur du foie et du poumon, la tuberculose des gallinacés, les réactions de la moelle osseuse, du thymus et du corps thyroïde, la variole, ses parasites, ses réactions anatomiques, ses complications.

La plupart de ces recherches ont fait l'objet de publications antérieures dans divers recueils. Il faut savoir gré à M. Roger de les avoir réunies dans son livre. Un travail de compilation et de critique sur la pathologie générale des infections eût été déjà fort méritoire : il a su mieux faire en y ajoutant le fruit de ses propres recherches et il a

réussi à donner à son ouvrage un caractère d'œuvre personnelle qui en double l'intérêt.

C. A.

Anatomie des centres nerveux, par **J. Déjerine**, avec la collaboration de **Mme Déjerine-Klumpke**. Tome II, fasc. I (720 pages et 465 figures dans le texte, dont 180 en couleurs). Paris, J. Rueff, éditeur, 1901.

Ce volume forme la suite de l'œuvre importante entreprise par le professeur Déjerine. Il comprend la description des parties du cerveau qui n'avaient pu trouver place dans le premier volume : fibres de projection de l'écorce cérébrale, ganglions intra-corticaux (corps strié, couche optique, région sous-optique), celle des nerfs craniens développés aux dépens du cerveau antérieur et intermédiaire (nerf olfactif et optique), puis l'anatomie descriptive et topographique du rhombencéphale, c'est-à-dire du cervelet, du bulbe, de la protubérance et de l'isthme postérieur de His (pédoncules cérébelleux supérieurs et valvule de Vieussens).

On y trouve, outre une étude didactique, l'exposé d'un très grand nombre d'observations personnelles. Celles-ci constituent des documents fort précieux pour l'étude du trajet des neurones par la méthode des dégénérations secondaires, et fournissent la matière de nombreuses figures faites d'après les photographies de pièces anatomiques. Il y a là un ensemble de recherches qui témoigne d'un labeur considérable et qui apporte aux descriptions didactiques l'appoint d'une contribution personnelle fort importante.

C. A.

Cliniques médicales iconographiques, par **MM. P. Haushalter, G. Etienne, L. Spillmann et Ch. Thiry**. 1 vol. in-4° de 382 pages, avec 62 planches hors texte (398 figures). (Paris, 1901, C. Naud, édit.).

Ce recueil, édité avec luxe, forme une riche collection de vues photographiques représentant une série de déformations, d'attitudes, de troubles cliniques et de lésions anatomiques dont l'image mérite de se fixer dans le souvenir du clinicien. Chacun des cas figurés est accompagné d'une observation, relatant soit un type classique, soit quelques particularités intéressantes. On y trouve ainsi rassemblées près de 300 observations, se rapportant surtout à la neurologie, à la dermatologie, à des affections osseuses.

La partie neurologique comprend notamment divers types d'amyo-

trophies, des cas de névrites, de paralysie infantile, d'hémiplégie infantile, de syndrome de Little, d'hydrocéphalie, de lésions encéphaliques en foyer, de maladie du Basedow, de myxœdème. Nous citerons entre autres des cas intéressants d'atrophie musculaire progressive myélopathique et de paralysie générale juvénile. Les phases de l'attaque hystérique et diverses contractures sont aussi représentées.

Dans la partie dermatologique, nous citerons la lèpre et l'éléphantiasis, l'ichtyose, la sclérodermie, les troubles de pigmentation, les nævi, le zona et les éruptions zostériformes, le dermatite herpétiforme, divers érythèmes, les teignes, la tuberculose cutanée, les lésions syphilitiques.

Parmi les lésions osseuses, figurent l'acromégalie, l'ostéo-arthropathie hypertrophiante, le rachitisme, l'ostéomalacie, le rhumatisme chronique, les arthropathies nerveuses, les arrêts de développement.

Tous ces documents ont été recueillis dans les cliniques médicale et infantile de la Faculté de Nancy.

C. A.

Le Gérant : Pierre Auger.

14ᵉ Année. Novembre 1902. N° 6.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

GLOBULES ROUGES ET INFECTION

PAR

M. DOMINICI

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DU COLLÈGE DE FRANCE ET DU LABORATOIRE MUNICIPAL DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS

Depuis l'époque où les expériences de Cohnheim ont mis en évidence la diapédèse des globules blancs dans le tissu conjonctif enflammé, ces éléments figurés ont captivé l'attention des histologistes qui ont étudié les réactions du système conjonctivo-vasculaire au cours des états infectieux.

Maintes fois on a vu l'invasion microbienne déterminer l'accroissement numérique des leucocytes dans les vaisseaux périphériques, l'arrêt et la destruction de ces globules dans les foyers inflammatoires, l'hypergenèse de leurs cellules génératrices dans les organes hématopoïétiques. Pendant que le rôle des leucocytes servait de point de mire, celui des globules rouges ne passait pas inaperçu. On en a suivi l'épanchement dans les tissus enflammés, on en a compté le nombre dans les canaux sanguins, on en a recherché la néoformation dans la moelle osseuse. Mais le jeu des éléments

hémoglobinifères au cours des états infectieux a été compris de toute autre façon que celui des éléments leucocytaires.

Les hématies, organites passifs, seraient simplement altérées et détruites, tandis que les leucocytes, cellules actives, réagiraient et rempliraient une fonction effective dans le processus de l'immunité.

On voit dans la diapédèse des globules rouges un fait contingent, celle des globules blancs étant un phénomène nécessaire. Quant à la numération des globules rouges, elle démontre dans un grand nombre d'états infectieux une hypoglobulie contrastant avec l'hyperleucocytose.

Enfin, la prolifération des hématies nucléées de la moelle osseuse, qui se produit dans les mêmes circonstances, est rapportée d'une façon générale à l'anémie, tandis que la multiplication des cellules blanches est attribuée à une action directe des produits toxi-infectieux.

A cette interprétation du rôle des éléments hémoglobinifères au cours des états infectieux on peut opposer la suivante, comme il ressort d'une série de travaux que j'ai publiés depuis l'année 1896.

La diapédèse des globules rouges dans les foyers inflammatoires est un phénomène essentiel, en raison de sa fréquence et de son intensité.

L'infection entraîne fréquemment l'anémie, mais elle provoque aussi la mise en circulation d'hématies nucléées dont la présence dans le milieu sanguin implique la réaction des mêmes éléments dans les centres hématopoïétiques, la moelle en particulier.

L'intensité de cette réaction dans la moelle osseuse ne peut être justifiée dans certains cas par le degré de l'anémie. Elle ressortit donc en partie à l'influence irritative des agents infectieux sur les hématies nucléées. Ainsi se manifeste un véritable parallélisme entre les réactions des éléments hémoglobinifères et celles des éléments leucocytaires au cours des états infectieux. Je citerai à ce sujet la diapédèse et la destruction simultanées des globules rouges et des globules blancs dans les foyers inflammatoires, la pous-

sée des hématies nucléées et des leucocytes dans les vaisseaux périphériques, la surproduction des cellules rouges et des cellules blanches dans les appareils hématopoïétiques.

Je vais donc étudier successivement chez les animaux (lapin) et l'homme les processus suivants :

LA DIAPÉDÈSE ET LA DESTRUCTION DES GLOBULES ROUGES ;

LA MISE EN CIRCULATION DES HÉMATIES NUCLÉÉES ;

L'HYPERGENÈSE DES HÉMATIES NUCLÉÉES DADS LA MOELLE OSSEUSE ET LA RATE ;

LES RÉACTIONS PARALLÈLES DES ÉLÉMENTS HÉMOGLOBINIFÈRES ET LEUCOCYTAIRES.

I

INFECTION ET RÉACTION DES ÉLÉMENTS HÉMOGLOBINIFÈRES CHEZ LES ANIMAUX

Les réactions des éléments hémoglobinifères ont été provoquées chez le lapin adulte par inoculation soit du bacille d'Eberth, du coli-bacille, du streptocoque, du pneumocoque, soit du vaccin jennérien.

I. — Diapédèse et destruction des globules rouges.

Au cours des états infectieux, les hématies sortant des vaisseaux s'accumulent et se détruisent dans les territoires les plus différents. Exsudats séreux, exsudats fibrineux, exsudats séro-purulents, muco-purulents, fibrino-purulents formés en surface des muqueuses et des séreuses enflammées, dans la profondeur du tissu conjonctif des téguments ou des viscères infectés, renferment en général une certaine quantité de globules rouges. Celle-ci peut être suffisante pour teinter de rose ou maculer de rouge les exsudats d'origine diverse; mais il est des cas où les recherches microscopiques permettent seules d'y déceler la présence des hématies qui se retrouvent d'autre part entre les cellules cylindriques ou pavimenteuses des épithéliums dans l'épaisseur du tissu conjonctif de la peau ou de divers organes, en un mot dans les foyers inflammatoires les plus variés, parmi lesquels je choisirai de préférence le tissu cellulaire

sous-cutané, les ganglions, la rate, en lutte avec les agents infectieux.

A. *Tissu cellulaire.* — Il suffit d'inoculer 1 cent. cube de bouillon de culture de bacille d'Eberth dans le *tissu cellulaire sous-cutané* du lapin, pour y déterminer l'afflux et la destruction de globules rouges.

Ces éléments s'accumulent au niveau du foyer inflammatoire, bourrant les capillaires dilatés, en franchissant les parois distendues et s'épanchant dans les interstices compris entre les vaisseaux, les cellules et les fibres conjonctives.

Parmi les hématies extravasées, les unes conservent leur forme régulière et leur homogénéité. Les autres fondent ou s'effritent ou deviennent granuleuses, elles se détruisent en un mot.

L'hématolyse se produit soit en dehors des macrophages, soit à l'intérieur de ces cellules, et ce processus est proportionnel à l'intensité et à la durée de la réaction inflammatoire.

B. *Hématolyse dans les ganglions.* — Dans les ganglions correspondant au foyer d'infection se produisent des phénomènes identiques à ceux que nous venons de décrire. Des hématies sont répandues dans les lacunes du tissu lymphoïde du ganglion, dans les sinus lymphatiques du système caverneux. Elles y dégénèrent soit en dehors des macrophages soit dans les cellules en question. Mais ces derniers sont plus actifs à ce point de vue que ceux du tissu cellulaire sous-cutané.

C. *Hématolyse dans la rate.* — A un faible grossissement la surface de section de la rate des lapins tués au cours de la septicémie éberthienne présente tous les caractères rapportés classiquement à la congestion.

Mais la « congestion » n'est qu'un des symptômes d'un état anatomo-pathologique complexe, que j'ai longuement décrit dans les *Archives*. De cette description je rappellerai sommairement ce qui a trait à l'apport des globules rouges et à leur fonte dans la rate qui en est infiltrée dans toutes ses parties.

Les hématies se répandent dans les mailles des corpus-

cules de Malpighi, dans les lacunes et les sinus de la pulpe. On les retrouve hors des capillaires sanguins jusque dans les interstices de la capsule et l'espace sous-séreux péricapsulaire.

Quant à l'hématolyse, elle est plus intense dans la rate que dans les ganglions ou le tissu cellulaire sous-cutané enflammés. De plus, les macrophages de cet organe détruisent plus activement les globules rouges que ceux des glandes lymphatiques et du tissu conjonctif ordinaire.

Conclusions.

Les résultats que nous venons de consigner peuvent être envisagés à différents points de vue.

La diapédèse et la destruction des globules rouges ont toujours été signalées, à titre accessoire, dans les recherches anatomo-pathologiques concernant le processus inflammatoire des maladies infectieuses.

Certes, on ne doit pas méconnaître l'importance du phénomène de Cohnheim, dont l'intensité est telle en certains cas que les hématies affluant dans les foyers inflammatoires y sont comme submergées par le flot leucocytaire. Mais si l'on veut bien rechercher ces éléments figurés, on les retrouvera toujours à côté des cellules blanches.

En raison de leur fréquence, la diapédèse des globules rouges et l'hématolyse doivent être mises en parallèle avec les manifestations les plus marquantes de l'infection, à savoir la diapédèse des globules blancs et la leucocytolyse.

Cette manière de voir nous entraînera à envisager des réactions qui se relient aux précédentes et se produisent dans le sang et les organes hématopoïétiques.

Je veux parler de la poussée de globules rouges à noyau dans les vaisseaux périphériques et de la multiplication de ces cellules dans leurs foyers d'origine. Mais en étudiant ces faits nous verrons qu'ils n'expriment pas seulement une mise en activité des centres hématopoïétiques luttant pour réparer une perte en globules rouges. A ce facteur s'en joint un autre, qui est l'action propre des agents virulents et de leurs produits sur les cellules rouges de la moelle et de la rate.

II. — Mise en circulation des hématies nucléées[1].

Sherrington et Rieder signalèrent incidemment en 1894-1895 la présence d'hématies nucléées dans le sang d'animaux infectés par des cultures vivantes ou des protéines bactériennes.

M. Timofeiewsky, le premier, donna à la même époque les résultats d'un travail spécialement consacré à l'étude de cette réaction.

Il injecta, dans le système sanguin de chiens ou de lapins, du liquide de Nœgeli putréfié, à doses capables de déterminer un état septicémique très grave (diarrhée et vomissements intenses, parfois sanglants, dyspnée considérable, etc.).

Sous l'influence de l'intoxication apparurent dans le sang du chien, en cinq minutes, quinze minutes, un grand nombre de globules rouges nucléés. Le maximum de la poussée fut atteint en deux heures. En vingt-quatre heures, elle tomba à son minimum.

Le nombre de ces éléments fut de 3 000 en moyenne par millimètre cube. Ils étaient en état statique ou de division indirecte ou directe.

Quand l'apparition des hématies nucléées persistait au delà de vingt-quatre heures, l'animal mourait et, en général, les sujets succombaient avant ce délai.

Il existait une hypoleucocytose initiale suivie d'hyperleucocytose.

Le nombre des plaquettes sanguines diminuait durant les premières heures.

Chez le lapin, les phénomènes furent comparables, mais, dans tous les cas, le nombre des hématies nucléées était très faible et ne dépassait guère une centaine.

Les travaux de Timofeiewsky ont été conduits d'après un

1. Les faits que j'expose actuellement sont tirés d'un travail que j'ai publié précédemment : DOMINICI, Considérations sur la réaction normoblastique du sang (*Archives générales de Médecine*, avril 1898); — TIMOFEIEWSKY, *Vratch*, p. 133, 1894, et *Centralbl. f. allg. Pathol. and path. Anat.*, n°s 3 et 4, 1895; — DOMINICI, *Soc. anatom.*, 1896, p. 708; *ibid.*, 1896, p. 714; *Soc. de Biol.*, 1897.

plan différent de celui que j'ai suivi[1]. Cet auteur provoquait par intoxication suraiguë des troubles osmotiques intenses, voire des hémorrhagies, et simultanément la migration des hématies nucléées. Dans de pareilles conditions, la poussée

1. *Technique*. — Nos expériences ont été pratiquées sur 18 lapins. 17 étaient adultes et pesaient de 4 à 8 livres. Un seul de ces animaux était un jeune lapereau de six semaines.

Agents infectieux. — Bouillons de culture de bacille typhique, de bactérium coli, de streptocoque ou de pneumocoque.

Agents toxiques. — Bouillons de culture précédents stérilisés par la chaleur.

Les ferments pathogènes provenaient de sources diverses.

Bacille typhique. — 1er échantillon provenant de l'Institut Pasteur et dû à l'amabilité de notre collègue M. Binaud.

2e échantillon dû à l'obligeance de notre collègue M. Leroy (rate de typhique).

Bactérium coli. — Puisé primitivement dans la vésicule biliaire d'un individu mort au cours d'une obstruction du canal cholédoque.

Pneumocoque Talamon-Frænkel et *streptocoque* venant de la cavité pleurale d'un sujet atteint de pleurésie purulente.

Nous n'avons pas cherché à obtenir un produit de virulence fixe. Qu'il s'agisse du bactérium coli, du bacille typhique, celle-ci s'altère rapidement *in vitro* même quand elle a été fort exaltée. Pour avoir des infections ou intoxications légères nous nous servions de bouillons de cultures d'origine connue abandonnés depuis plusieurs semaines au repos et à l'obscurité. Pour créer des états infectieux ou toxiques plus accentués nous utilisions des cultures fraîches de virus prises dans la moelle osseuse d'animaux en état de septicémie. Les ensemencements étaient pratiqués dans le bouillon peptonisé ordinaire dont l'*injection dans le système veineux aux doses maxima employées par nous, ne déterminait pas la poussée des hématies nucléées*. Ces doses ont varié suivant le poids de l'animal, la virulence ou l'action toxique reconnue chez des témoins, suivant le but cherché, de 5 gouttes à 5 centimètres cubes. Elles variaient aussi suivant la porte d'entrée. — Celle-ci fut en général la veine marginale de l'oreille, puis le tissu cellulaire sous-cutané, enfin le système lymphatique de l'oreille, suivant un procédé enseigné par M. Ranvier.

Des dosages hématimétriques et hémochromométriques ont été pratiqués, les premiers avec l'hématimètre de M. Malassez, les seconds tantôt avec l'hémochromomètre du même auteur, tantôt avec celui de M. Hayem.

Des préparations sèches du sang furent invariablement pratiquées avant toutes nos expériences et servaient d'étalon.

Fixation. — Acide chromique à 1 p. 100 (Malassez).

Coloration. — Éosine à 1 p. 100 (formule de Malassez). Hématoxyline fraîche de Böhmer.

Pour la mise en évidence des granulations éosinophiles des leucocytes, nous avons procédé ainsi :

Préparation sèche. — Métallisation en quelques secondes par les vapeurs d'acide osmique au cinquantième. Coloration par une solution aqueuse concentrée d'éosine, puis par hématoxyline fraîche de Böhmer (datant de trois semaines à huit semaines).

Alors les granulations sont décelées avec une précision absolue. Pour faire connaître les variations de nombre des hématies nucléées, nous les comptions sur préparations sèches, ainsi que les *leucocytes et nous établissions le rapport*, étant connu le nombre de ces derniers éléments par millimètre cube obtenu par l'hématimétrie.

des cellules rouges est hâtive et désordonnée et peut être attribuée soit à l'hémolyse, soit à un trouble vaso-moteur. L'évaluation de l'hémolyse par la recherche du degré d'anémie fut impossible dans ces expériences, en raison de la concentration du sang. Quant aux perturbations vaso-motrices, elles semblèrent jouer un rôle important dans la mise en circulation des globules rouges à noyau, car celle-ci fut proportionnelle à l'intensité de la déplétion sanguine, due à la diarrhée, à la transpiration, à la sialorrhée.

Notre manière d'agir consista à provoquer des infections ou des intoxications d'origine microbienne, incapables de tuer l'animal servant d'objet d'étude et suffisantes pour déterminer des modifications appréciables du sang (2 fois sur 25, nous eûmes cependant un état septicémique assez grave).

Nous avons ainsi déterminé une série d'états infectieux ou d'intoxications offrant une intensité en général peu élevée (dyspnée légère, inappétence, diarrhée très passagère, élévation de température de 1° à 2° une heure après l'inoculation, retour à l'état normal en vingt-quatre ou quarante-huit heures). Parfois même les réactions extérieures ont été nulles (2 cas).

La voie d'entrée a été le système veineux, ou le système lympathique, soit par pénétration directe des produits injectés, soit indirectement par l'intermédiaire du tissu cellulaire sous-cutané.

En procédant ainsi on obtient une mise en circulation des hématies nucléées plus tardive que celle qui se produisit dans les expériences de Timofeiewsky et à marche nettement réglée. — On évite l'anémie précoce liée à des destructions globulaires intenses et les concentrations du plasma capables de la dissimuler, ainsi que les perturbations vaso-motrices violentes.

A. — INFECTIONS COLI-BACILLAIRE, TYPHIQUE

1° *Infection par voie sanguine.*

a) *Infection unique.* — Nous avons utilisé dans nos expériences le bactérium coli 11 fois, le bacille typhique 14 fois,

le pneumocoque de Talamon-Frænkel 1 fois, le pneumocoque associé à un streptocoque 1 fois.

Ces injections de bouillons de cultures virulentes ou stérilisées par la chaleur (décantés ou non) donnent des résultats comparables. Elles déterminent l'apparition d'hématies nucléées dans le sang des sujets en expérience, ou une exagération notable du nombre de celles qui peuvent y circuler normalement en quantité infinitésimale et tellement minime que nous pouvons la considérer comme égale à 0.

Avec les produits de culture du bactérium coli nous avons obtenu un résultat négatif, contre 10 positifs;

Avec le bacille typhique 2 résultats négatifs, 12 positifs;

Avec le pneumocoque associé au streptocoque 1 positif (1 expérience).

Sur les 3 résultats négatifs, 2 fois (bactérium coli, bacille typhique) l'infection était minime, 1 fois (bacille typhique), l'animal parut malade à un degré où les hématies nucléées se montraient en quantité notable chez les autres lapins.

Les hématies nucléées répondent au type du normoblaste d'Ehrlich et leur nombre peut varier de 80 à 3 500 par millimètre cube au moment où la poussée atteint son fastigium.

Marche. — Cette poussée se produit suivant une marche cyclique.

Il existe une phase d'inoculation durant 8 ou 10 heures, le nombre de ces éléments s'accroît pour atteindre un chiffre maximum vers la trentième ou la quarantième heure.

Finalement il décroît peu à peu, et en quelques jours les cellules rouges ont disparu du sang ou sont retombées au taux normal.

Le cycle de cette évolution n'est pas réglé d'une façon absolue. Une fois nous avons vu la réaction se produire de 1 heure à 2 heures après le début de l'infection, puis suivre la marche normale. Nous avons constaté sa persistance dnrant 2 mois et demi, chez un sujet infecté par le bactérium coli et devenu paraplégique. Mais dès la deuxième semaine, l'animal commençait à s'anémier notablement, fait qui retire toute valeur à cette observation, étant donné le point de vue spécial où nous nous plaçons.

b) *Infections successives.* — Chez un lapin pesant 3kg,650, dans le système veineux duquel j'ai injecté 10 gouttes de culture pure de bacille typhique (virulence marquée) toutes les 48 heures, j'ai obtenu une augmentation graduelle du nombre des normoblastes, atteignant le chiffre de 2500 à 3500 par millimètre cube, 10 jours après le début de l'expérience.

Alors des hématies nucléées un peu plus volumineuses que les autres et à noyau moins compact se montrèrent en petit nombre.

Vers le douzième jour la réaction commença à décroître pour s'éteindre en un mois, malgré l'injection de doses croissantes, l'animal étant devenu relativement réfractaire à l'action du bacille typhique. Il l'était d'une façon absolue pour des quantités de bouillon de culture de bacille d'Eberth, quatre fois supérieures à celles que l'on employait au début de l'expérience. Mais la virulence de celui-ci s'était atténuée.

Néanmoins, 2 témoins furent notablement indisposés par les mêmes produits injectés en quantité trois fois moindre et leur sang présenta la poussée normoblastique.

c) *Rapports existant entre l'intensité de l'infection ou de l'intoxication et la poussée normoblastique.* — En général, la réaction est peu accentuée pour des infections ou des intoxications excessivement atténuées.

Elle fut néanmoins nettement marquée dans 2 cas (bacille typhique) où l'élévation de température fut de 0°,5, 0°,7 et où aucun trouble apparent de la santé ne survint.

Elle fut absente dans deux autres expériences où les animaux avaient conservé l'habitus extérieur de l'état de bonne santé.

Il n'en était pas de même en ce qui concerne les variations des autres éléments figurés du sang dont nous allons aborder l'étude.

Variations concernant le nombre des globules rouges et de l'hémoglobine. — Quatorze fois la numération fut pratiquée avant et après infection sanguine, six fois le dosage de l'hémoglobine fut exécuté parallèlement à l'hématimétrie.

Dans 10 cas, le nombre des globules rouges ordinaires augmenta (150 000 à 600 000 hématies en plus par millimètre cube).

Cet accroissement numérique apparaissait rapidement, en 1 heure en général et persistait de 5 heures à 24 heures, sans qu'on pût l'attribuer à une diarrhée capable de produire un état de concentration du sang, sauf dans 2 cas (tableaux 2 et 3).

Après quelques jours, le chiffre des hématies simples pouvait s'abaisser au-dessous du taux normal, mais faiblement et, sauf exception rare, d'une façon transitoire.

Quand apparaît cette anémie relative, la crise normoblastique est terminée et du reste (exception faite pour le cas signalé plus haut) elle ne dépasse pas le degré de celle que peuvent déterminer les tracas causés à l'animal par des prises de sang fréquemment répétées. Nous nous sommes assuré de ce fait chez deux témoins qui n'offrirent pas la réaction normoblastique.

Deux fois l'hyperglobulie fut insignifiante après infection atténuée.

Deux fois nous constatâmes une légère hypoglobulie survenant à la période où le phénomène inverse se manifeste d'ordinaire : 1° écart 5 040 000, trois quarts d'heure après inoculation; 5 080 000 avant l'expérience; 2° écart 4 080 000, une heure après inoculation; 4 360 000 avant l'expérience.

Les hématies conservent leurs dimensions apparentes (nous n'avons pas mesuré spécialement celles-ci), leurs réactions vis-à-vis des substances colorantes, leur état morphologique habituel. Pas de poïkilocytose. Pas de modification dans les caractères du sang frais.

Au point de vue hémochromométrique, nous n'avons constaté avant et pendant la période de réaction normoblastique aucune variation manifestement appréciable. Si elles existent, elles sont nuancées dans le sens d'une légère hyperchromie en rapport avec l'hyperglobulie.

2° *Inoculations dans le tissu cellulaire et dans le système lymphatique.*

Dans 4 cas, nous avons injecté, dans le tissu cellulaire sous-cutané de lapins adultes, des doses de bouillon de culture de bacille typhique variant de 3 à 5 centimètres cubes. Dans 2 cas, le liquide était virulent. Il était stérilisé par la chaleur dans les deux autres.

Il se forma une boule d'œdème là où l'inoculation était sous-cutanée et au niveau de celle-ci les bactéries restaient vivantes durant plus de dix heures.

Il ne se produisit pas de migration anormale de cellules rouges dans le sang, qui devint cependant le siège de réactions leucocytaires précoces.

Au point d'inoculation les tissus étaient infiltrés par une masse considérable de polynucléaires.

Dans deux expériences, j'ai fait pénétrer 2cc,5 de bouillon de culture virulent dans le système lymphatique de l'oreille et le résultat fut identique.

Dans les 6 cas que je viens de citer, l'infection directe du sang des mêmes animaux par le même produit de culture à dose cinq fois, dix fois, ou vingt fois plus faible, fut suivie de la poussée des normoblastes.

Mais il suffit d'employer des bouillons de culture plus virulents et de les injecter à doses plus considérables dans le tissu cellulaire pour déterminer la réaction normoblastique du sang.

Conclusions.

Des poussées d'hématies nucléées se produisent dans les vaisseaux périphériques du lapin adulte au début de septicémies expérimentales d'origine diverse.

Ce phénomène ressortit essentiellement à l'action irritative des agents infectieux sur les globules rouges à noyau.

En effet, les autres facteurs de réaction normoblastique doivent être mis en deuxième ligne par rapport au précédent. Les facteurs secondaires sont l'anémie liée à la destruction des hématies et peut-être les troubles vaso-moteurs.

La réaction normoblastique décrite plus haut ne doit pas être attribuée d'une façon exclusive à la destruction globulaire pour les motifs suivants :

Dans les conditions expérimentales précitées, la fonte des hématies est minime, la marche de la réaction normoblastique est différente de celle qui dépend de l'anémie.

Nous n'avons trouvé chez les animaux d'expérience aucun indice de destruction globulaire massive (ictère, hémorrhagie, etc.). La rate est le seul organe où les hématies se détruisent activement. Mais dans ces circonstances l'hématolyse est insuffisante à déterminer une anémie marquée, à en juger par les dosages hématimétriques et hémochromométriques.

On pourrait objecter que les résultats de ces dosages sont faussés par suite de la concentration du plasma.

Mais les animaux n'ont ni sialorrhée, ni sueurs abondantes, ni diarrhée (sauf rares exceptions où la diarrhée fut transitoire), ni œdèmes. De plus, l'intensité d'une anémie se juge à d'autres symptômes que la diminution du taux hématimétrique et hémochromométrique. Ces symptômes absents ou à peine ébauchés dans les conditions actuelles sont : l'inégalité de taille des hématies, la polychromatophilie.

La marche de la réaction normoblastique est différente de celle qui ressortit à l'anémie liée à la déglobulisation. En pareil cas, la poussée des hématies nucléées est proportionnelle à la diminution du taux hématimétrique et hémochromométrique, elle cesse au moment où se produit la restauration sanguine.

Dans nos expériences, l'essor des globules rouges à noyau se produit à une phase où l'anémie est absente, et se termine justement au moment où l'on voit apparaître une hypoglobulie légère.

Si on lit le tableau n° 1, on y verra indiquée le marche opposée et de la réaction normoblastique et de l'anémie, puisque les cellules rouges disparaissent peu à peu du sang à partir du moment où le nombre des hématies s'abaisse au-dessous du taux normal.

Ces constatations démontrent que le processus qui com-

mande l'exode des globules rouges nucléés au début des infections est différent de l'anémie.

Est-ce un trouble vaso-moteur? En 1898, Caczinski constate chez les animaux infectés par le *bacterium coli* l'existence d'une diminution du tonus vasculaire suivie de vaso-dilatation.

Cette vaso-dilatation apparaît quelques heures après le début de l'infection, de sorte qu'elle peut être contemporaine de la mise en circulation des hématies nucléées. Il y a là une simple coïncidence et non un rapport de causalité. En effet, on n'a jamais démontré que la vaso-dilatation générale ou locale fût capable de déterminer la réaction normoblastique. De plus, on peut voir l'essor des hématies nucléées se produire tardivement, au cours d'une maladie infectieuse à marche rigoureusement cyclique, dans des conditions où sont éliminées les perturbations vaso-motrices liées à l'introduction directe de produits septiques dans le système nerveux. Cette affection est la vaccine expérimentale [1].

B. — VACCINE EXPÉRIMENTALE

Dans les sept cas de vaccine expérimentale dont je vais parler, j'ai pu constater dans le sang des vaisseaux périphériques une réaction normoblastique dont la marche offrit le plus haut intérêt.

Pendant les trois premiers jours de l'affection vaccinale, on pouvait rencontrer une hématie nucléée sur 500 ou 1 000 leucocytes. Mais le début réel de la poussée normoblastique s'intercala rigoureusement entre la 90e et la 100e

1. Les résultats dont je vais donner le résumé concernent 7 lapins adultes chez lesquels la vaccine fut déterminée dans les conditions suivantes : Tous furent inoculés avec la lymphe provenant de l'Institut Pasteur de Lille. Six animaux subirent l'inoculation à la peau suivant la technique préconisée par M. Calmette (*Annales de l'Institut Pasteur*, 25 mars 1901). Chez un 7e animal, on injecta dans le système nerveux un demi-centimètre cube de lymphe vaccinale diluée dans du sérum physiologique stérilisé.

Les éruptions cutanées furent confluentes dans les cinq premières, discrètes dans la 6e expérience. L'animal qui subit l'inoculation intraveineuse reçut la moitié de la quantité de pulpe qui, par inoculation cutanée, provoqua une éruption discrète. Chez les deux derniers sujets d'expérience, les réactions générales et les variations hématologiques furent peu accentuées.

heure qui suivirent l'inoculation (milieu du 4e jour). La marche en fut cyclique, car elle augmenta jusqu'au 6e jour pour décroître brusquement à partir du 4e jour.

A la phase d'acmé de cette réaction le nombre des hématies nucléées s'éleva dans 2 cas jusqu'à 2500 et 3000 par millimètre cube. (Le dernier cas concerne une lapine en état de gestation, condition favorisant la poussée des cellules rouges.)

L'intensité de la réaction normoblastique fut proportionnelle à celle de l'éruption et des phénomènes généraux. Dans une autre série d'expériences j'ai pu m'assurer qu'elle faisait défaut après les inoculations pratiquées de manière à déterminer une éruption très discrète (3 ou 4 papulo-pustules).

Ce fait est à rapprocher de l'absence des hématies nucléées dans les vaisseaux périphériques au cours des septicémies expérimentales extrêmement atténuées. Mais le défaut de cellules rouges dans le sang circulant ne signifie nullement que ces éléments figurés restent indifférents. En l'espèce l'essor des normoblastes dans l'appareil circulatoire est un phénomène contingent subordonné à un phénomène essentiel qui est l'hypergenèse de ces éléments dans les organes hématopoïétiques[1].

Que les affections expérimentales précitées s'accompagnent ou non de la sortie des hématies nucléées, il ne s'en produit pas moins une néoformation intense de ces cellules dans leurs foyers d'origine.

Cette subordination de la réaction normoblastique périphérique à la réaction normoblastique profonde se dégagera de l'étude qui va suivre.

III. — Hypergenèse des hématies nucléées dans la moelle osseuse et la rate.

1° *Infection colibacillaire, typhique, etc.*

A. *Moelle osseuse.* — L'apparition des globules rouges à noyau dans les vaisseaux périphériques a été attribuée

1. Dominici, Hématies nucléées et réaction de la moelle osseuse (*Soc. de Biol.*, 26 novembre 1898).

depuis longtemps à une mise en activité anormale de la moelle osseuse. Neumann, Bizzozero, Lowit, Malassez, Ehrlich, van der Stricht, etc., n'ont-ils pas démontré que cet appareil était le foyer de développement principal des hématies nucléées)[1]?

Ces cellules sont très nombreuses dans la moelle rouge, où elles se reproduisent par karyokinèse. Inversement elles sont absentes dans les points où la moelle est devenue jaune, là où un tissu adipeux indifférent s'est substitué au tissu hématopoïétique. Ces dernières zones sont de préférence les diaphyses des os longs chez les animaux adultes.

Or, les travaux de Neumann, de Golgi, Roger et Josué, etc., et mes propres recherches démontrent que l'infection est une cause de régénération active des hématies nucléées.

En examinant la moelle osseuse diaphysaire du fémur de lapins adultes soumis depuis plusieurs jours à une série d'injections de bouillon de culture de bacille d'Eberth dosées de façon à provoquer des réactions organiques sans déterminer la mort, on constate régulièrement les faits suivants :

Les cellules spécifiques du tissu myéloïde ont crû de tous côtés, bourrant les interstices compris entre les vésicules adipeuses dont les dimensions se réduisent proportionnellement à l'accroissement des éléments précédents.

Parmi les cellules du tissu myéloïde en hypergenèse figurent de nombreuses hématies nucléées qui sont des mégaloblastes et surtout des normoblastes, et l'on peut suivre ces derniers éléments dans les *sinus veineux efférents de la moelle osseuse*.

La multiplication des cellules rouges se fait par division directe et indirecte et leur état d'éréthisme se traduit encore par la découpure, la lobulation de leur noyau qui prend des aspects bizarres, rappelant tantôt la forme d'un haltère, tantôt celle de feuilles de trèfle à 5 ou 6 folioles.

En raison de cette poussée d'hématies nucléées et de la

1. M. Hayem de son côté, est du même avis, mais à l'encontre des auteurs précédents il ne reconnait qu'un rôle de second ordre à la moelle dans la fonction hématopoïétique (formation des globules rouges sans noyau).

surproduction consécutive de globules rouges ordinaires, la moelle de la diaphyse du fémur du lapin adulte a changé d'aspect. Les marbrures blanchâtres, stigmates de la transformation adipeuse ont disparu. La teinte du cylindre médullaire est uniformément rouge.

En un mot les hématies nucléées prolifèrent activement et dans les points de la moelle où elles figuraient à l'état normal (moelle rouge) et dans ceux où elles avaient disparu (moelle jaune).

Mais cette poussée normoblastique profonde ne se produit pas seulement à la phase d'état des septicémies prolongées; elle apparaît dès le début de ces états infectieux; elle persiste à la période post-fébrile.

Quand on cesse les inoculations de bacille d'Eberth, les symptômes cliniques extériorisant la lutte de l'organisme contre le virus pathogène cessent parfois en quelques jours. La convalescence est commencée. A ce moment la mise en activité des cellules rouges de la moelle persiste, et la durée de sa prolongation au delà de la défervescence n'est pas encore connue.

D'autre part, la réaction normoblastique de la moelle est des plus précoces, à en juger par la mise en circulation des hématies nucléées dès le début de l'infection.

Mais dans certains cas l'examen de la moelle osseuse pratiqué de la deuxième à la vingtième heure qui suivent l'inoculation peut laisser quelque doute en ce qui concerne la surproduction pathologique des cellules rouges de cet organe. On ne saurait alors faire la part exacte entre la persistance de l'activité hématopoïétique et un état de suractivité fonctionnelle nettement pathologique.

L'étude de la rate peut fournir une preuve indirecte de la mise en activité précoce des cellules rouges de la moelle.

B) *Rate.* — Dans les conditions de santé habituelles la moelle osseuse renferme une grande quantité d'hématies nucléées, tandis que la rate en contient un nombre des plus minimes. Une production notable de « cellules rouges » dans ce dernier organe est donc chose plus remarquable que leur pullulement dans le tissu médullaire.

J'ai démontré que la poussée des globules rouges à noyau dans la rate du lapin adulte était une des réactions histologiques fondamentales de la septicémie due au bacille d'Eberth, au colibacille, etc., et que le développement de ces cellules y était manifeste dès les premières heures (2e à 20e heure) qui suivent l'inoculation intra-veineuse du virus. (*A fortiori* les éléments figurés en question doivent se multiplier dès ce moment dans la moelle osseuse.)

Les cellules rouges qui se développent dans la rate au cours de la septicémie éberthienne sont des mégaloblastes et des normoblastes. De ces deux variétés de cellules les plus nombreuses sont les dernières. Mégaloblastes et normoblastes sont répartis dans le système folliculaire et dans la pulpe et de préférence dans cette dernière portion de la rate [1].

Dans le système folliculaire les hématies nucléées sont disposées ou éparses, entremêlées en tout cas à des cellules du tissu lymphoïde. Dans la pulpe elles s'agglomèrent de préférence dans les sinus veineux où elles forment de petits îlots de cellules rouges à différents stades de développement.

Si on étudie l'évolution de ces éléments, on les voit provenir de deux sources.

Les rarissimes hématies nucléées persistant dans la rate à l'état de normoblastes mûrs (franchement acidophiles) se multiplient par karyokinèse, voire par division directe.

D'autres hématies nucléées dérivent des érythroblastes incolores de Lowit, cellules qui font partie du tissu lymphoïde des corpuscules de Malpighi et de la pulpe et que l'on confond généralement avec les lymphocytes.

On appelle communément lymphocytes tous ceux des mononucléaires du sang, de la lymphe et des divers organes

1. En 1895, M. Van der Stricht a décrit incidemment des hématies nucléées en prolifération dans la rate du cobaye infecté par le bacille de la peste. Un tel fait, étant données les opinions admises au sujet des réactions inflammatoires de la rate, était non seulement isolé mais, aberrant. Depuis 1898 j'ai démontré dans une série de communications et de mémoires que la poussée des cellules rouges faisait partie des modifications régulières de la rate au cours des états infectieux et devait rentrer dans le cadre de la transformation myéloïde de cet organe.

hématopoiétiques dont la taille est égale ou inférieure à celle d'une hématie et qui possèdent un noyau arrondi et fortement charpenté, un corps réduit à une bordure protoplasmique.

Cette définition purement morphologique s'applique aussi aux érythroblastes incolores de Lowit, qui sont de minimes cellules à noyau arrondi et foncé, serti par une étroite bande de protoplasma grisâtre. On est amené ainsi à ranger sous la même désignation les petits mononucléaires qui restent des cellules blanches à toutes les phases de leur évolution, les véritables lymphocytes, en un mot, et les érythroblastes incolores qui sont destinés à devenir des cellules hémoglobinifères.

Les érythroblastes incolores prennent corps, par élargissement de la bordure protoplasmique qui revêt la conformation arrondie ou polygonale des globules rouges, tout en conservant la coloration grisâtre gris bleuâtre initiale.

A ce moment un observateur exercé distinguera nettement l'érythroblaste des autres variétés cellulaires et le classera parmi les normoblastes, bien qu'il en diffère par l'absence d'un caractère fondamental : l'affinité acidophile du protoplasma.

En effet, le corps de la cellule ne possède pas encore d'hémoglobine décelable par les méthodes de coloration usuelles et c'est pourquoi il est basophile (orthobasophile).

Mais tous les intermédiaires existent entre ces érythroblastes à protoplasma basophile et des normoblastes à protoplasma *polychromatophile*. Ici le corps se teinte en violet rouge sous l'influence de l'éosine orange d'une part, du bleu de toluidine d'autre part. En effet, l'hémoglobine apparaît dans le protoplasma basophile et allie sa teinte orangée rouge à la teinte bleuâtre primordiale, ce qui détermine la coloration mixte ou polychromatophile (Askanazy, Gabritchewski, etc.).

Dès lors, on peut appeler indifféremment l'hématie nucléée soit un érythroblaste polychromatophile, soit un normoblaste polychromatophile.

Finalement le normoblaste acquiert un protoplasma

franchement acidophile par suite de l'élaboration croissante d'hémoglobine.

Or, des deux colorants acides, éosine et orange, c'est le dernier qui se fixe avec le plus d'intensité sur la substance hémoglobinifère.

Le normoblaste *mûr* étant devenu orangeophile, il ne lui reste plus qu'à expulser son noyau pour devenir un globule rouge parfait (normoblastes orangeophiles d'Engel).

Quelle est la marche de la poussée des cellules rouges dans la rate au cours des septicémies expérimentales? Au début la multiplication des hématies nucléées est discrète, pendant les cinq ou six premières heures qui suivent l'inoculation intra-veineuse de bacille d'Eberth par exemple. Elle peut être massive à la période d'état de l'infection, principalement dans le cas où les injections septiques ont été répétées. Elle se prolonge au delà de la défervescence. Enfin, à chacune de ces périodes de la réaction inflammatoire de la rate, des hématies nucléées s'engagent dans les veines spléniques.

C) *Ganglions*. — On constate dans les ganglions réagissant aux infections aiguës expérimentales quelques hématies nucléées, mais le nombre en est extrêmement minime.

2° *Vaccine expérimentale*.

Mégaloblastes et normoblastes se multiplient activement dans la moelle osseuse des lapins ayant subi l'inoculation vaccinale suivant le procédé de MM. Calmette et Guérin quand ces inoculations sont suivies d'une éruption confluente.

Les cellules rouges prolifèrent aussi dans la rate, mais en proportions moindres que dans les septicémies éberthiennes ou coli-bacillaires.

Enfin, les ganglions correspondant aux zones d'inoculation renferment parfois un petit nombre de ces éléments.

Conclusion.

Au cours des septicémies expérimentales de nature différente et de la vaccine à éruption confluente il se produit une

hypergenèse considérable de cellules rouges dans la moelle osseuse et dans la rate du lapin adulte.

L'hypergenèse de ces éléments figurés s'extériorise par l'émigration des normoblastes dans les vaisseaux périphériques. Que cette mise en circulation soit précoce (septicémie) ou retardée (vaccine), elle est généralement transitoire.

Après l'arrêt de la réaction normoblastique du sang l'hypergenèse des hématies nucléées se poursuit dans la moelle et dans la rate pendant toute la durée de l'infection et même au delà de l'état de maladie apparent.

IV. — Réaction parallèle des éléments hémoglobinifères et leucocytaires.

Au cours des états infectieux, globules rouges et leucocytes circulent, se détruisent et se régénèrent simultanément et en proportions plus grandes qu'à l'état normal.

Il existe dans ces circonstances un remarquable parallélisme dans la mise en jeu des deux variétés cellulaires.

A. — DIAPÉDÈSE ET DESTRUCTION SIMULTANÉE DES HÉMATIES ET DES LEUCOCYTES

Au début de ce travail, j'ai signalé la diapédèse et la destruction des hématies dans le tissu cellulaire sous-cutané; les ganglions et la rate réagissent à l'infection éberthienne, colibacillaire.

Est-il besoin de rappeler l'afflux de leucocytes qui se produit en pareil cas dans le *tissu cellulaire sous-cutané*. Mononucléaires ordinaires, mastzellen[1], polynucléaires du sang débordent avec les globules rouges dans le lit périvasculaire et de tous ces éléments émigrés les plus nombreux sont, en général, les polynucléaires ordinaires ou amphophiles et les hématies[2].

1. On admet généralement que l'apparition des mastzellen dans les foyers inflammatoires est tardive. Dans les conditions expérimentales où je me suis placé, leur immigration est au contraire précoce.

2. A la diapédèse des éléments que nous venons de citer, on doit joindre comme processus fondamental la réaction des cellules fixes et celle des macrophages propres du tissu conjonctif.

En outre, une certaine quantité d'hématies, de mononucléaires, de mastzellen et de polynucléaires amphophiles se détruisent simultanément à cette période de la réaction inflammatoire.

Dans la règle, l'hémolyse est moins accentuée que la leucocytolyse; mais le parallélisme de ces processus régressifs est des plus frappants. Éléments rouges et éléments blancs dégénèrent côte à côte, soit en dehors des macrophages, soit à l'intérieur de ces cellules.

Il existe même quelque analogie entre le mode de destruction de certains des polynucléaires et des hématies.

Il est des polynucléaires qui se fragmentent sur leur bord par découpure du protoplasma, lequel se transforme en sortes de boules arrondies où s'insinue un prolongement du noyau terminé par un nodule opaque.

La boule protoplasmique et le fragment nucléaire se détachent ensuite (ainsi sont formés des corpuscules identiques aux *tingible korpers* des ganglions).

De leur côté, des hématies se désagrègent par fragmentation de leur propre substance et émission de corpuscules arrondis comparables aux globules nains de certains auteurs (Malassez, Hayem), aux schistocytes d'Ehrlich.

Les *ganglions* correspondant à la zone d'inoculation sont le siège de phénomènes inflammatoires marqués, parmi lesquels figurent au premier chef l'apport des hématies et des leucocytes, et la destruction de certains de ces éléments figurés.

Mais il n'est pas d'organe où ces processus soient plus marqués que dans la *rate*, réagissant à l'infection éberthienne, colibacillaire, staphylococcique, etc.

J'ai exposé le résultat de mes recherches sur ce sujet dans les *Archives de médecine expérimentale*, et je ne répéterai pas des descriptions déjà faites.

Je rappellerai simplement l'apport en quantité parfois considérable des polynucléaires et des hématies; leur destruction simultanée, soit en dehors des macrophages, soit à l'intérieur de ces éléments; l'activité fonctionnelle particulièrement marquée des macrophages de la rate qui rend encore

plus sensible la communauté de sort des globules rouges et des polynucléaires. Ce fait est nettement mis en lumière dans la planche XIV du n° 6 des *Archives* (novembre 1900), qui représente une portion de la rate d'un lapin adulte en puissance de septicémie éberthienne. On y peut reconnaître dans le même macrophage les polynucléaires et globules rouges en désintégration, ainsi que les produits de régression de ces éléments, cristaux acidulés de tyrosine d'une part, pigment ocre d'autre part.

L'étude anatomo-pathologique de la vaccine expérimentale du lapin fournit des résultats identiques à ceux que nous venons de signaler, que l'on envisage les réactions de la peau, des ganglions ou de la rate.

B. — MIGRATION DES HÉMATIES NUCLÉÉES ET DES LEUCOCYTES

1° *Infections éberthienne, colibacillaire.*

La réaction leucocytaire de la plupart des états infectieux est élective. Elle est caractérisée par un accroissement numérique plus marqué pour les polynucléaires ordinaires que pour les autres variétés de cellules blanches ; par une *polynucléose*, en un mot.

Si l'on étudie la marche de la leucocytose dans les septicémies expérimentales du lapin, on peut généralement la décomposer en trois périodes :

Dans une *première période*, le nombre des polynucléaires ordinaires diminue brusquement, celui des mononucléaires ne variant guère. C'est là la phase d'hypoleucocytose (Löwitt, Werigo, Massart, Demoor, Everard). Elle suit *immédiatement* l'invasion des vaisseaux sanguins par les produits étrangers et disparaît en quelques heures. En effet, trois ou quatre heures après le début de l'expérience, les polynucléaires commencent à affluer dans les vaisseaux périphériques, et à ce signe on reconnaît le début de la deuxième période.

Pendant cette deuxième période, les polynucléaires ordinaires (ou amphophiles) reviennent en proportions croissantes (4° heure). Leur nombre atteint le chiffre normal, puis le dépasse. Alors apparaît la polynucléose. Celle-ci

est établie dès la vingt-quatrième heure; elle se maintient régulièrement avec des oscillations plus ou moins marquées pendant la durée de la période d'état de l'infection. Or, au moment où *les polynucléaires reparaissent dans les vaisseaux périphériques, ils sont en général accompagnés d'un certain nombre d'hématies nucléées.* La réaction normoblastique d'infection précède de très près le retour des polynucléaires, puis s'associe à la polynucléose. Elle cesse dans la règle après deux ou trois jours alors que la polynucléose peut persister.

Dans une troisième phase, le nombre des polynucléaires amphophiles retombe au taux normal; le nombre des mononucléaires s'accroît. C'est au moment de la défervescence, au début de la convalescence. Une mononucléose légère succède alors à la polynucléose (Achard et Lœper, Chantemesse et Rey, Dominici).

En un mot, la réaction normoblastique débute à la période qui précède immédiatement le retour des polynucléaires; puis la polynucléose et la poussée normoblastique croissent et décroissent parallèlement.

En général, nous avons trouvé une certaine concordance dans l'intensité de l'une et de l'autre réaction.

Mais nous attirons l'attention sur les points suivants:

La polynucléose dure parfois plus longtemps que la réaction normoblastique. De plus elle peut exister alors que la mise en circulation des hématies nucléées est absente. En effet, nous avons trouvé la leucocytose dans trois cas où les normoblastes ne se montraient pas dans le sang d'animaux infectés par voie sanguine.

Tableau I

Injection dans la veine auriculaire droite de 2/3 de cc. de bouillon de culture de bactérium typhique.

L'intoxication fut relativement violente. Une selle diarrhéique se produisit vers la première heure; les hématies nucléées apparurent rapidement et néanmoins leur poussée suivit l'évolution cyclique. Ce cas est celui où l'anémie tardive et transitoire fut plus marquée que dans nos autres expériences.

	Avant l'inject.	2 heures.	11 heures.	24 heures.	32° heure.	48° heure.	60° heure.	76° heure.
Globules rouges. . . .	5 000 000	5 300 000	4 900 000	5 120 000	5 190 000	5 200 000	4 800 000	4 160 000
Leucocytes	2 500	800	3 000	4 799	16 000	24 000	19 500	10 400
Polynucléaires ordinaires (rapport aux autres leucocytes). .	26 p. 100	43 p. 100	94 p. 100	75 p. 100	69 p. 100	44 p. 100	39 p. 100	23 p. 100
Hématies nucléées . .	6 à 10	64	300	600	800	500	150	60 p. 100
Température.	38°5	39°5	39°3	39°3	39°	38°5	38°5	38°4
			Plus de diarrhée					

Pas d'urobiline dans les urines.

Jusqu'au 7° jour le nombre des hématies nucléées est de 30 par millim.-c. en moyenne, la proportion des polynucléaires amphophiles oscille entre 23 et 33 p. 100, le nombre des globules rouges et la richesse globulaire restent diminués sans s'abaisser au-dessous de 4 100 000 pour les globules rouges. A partir du 8° jour le nombre des hématies nucléées est insignifiant; cependant l'anémie légère et transitoire est alors à son apogée. Elle a disparu le 20° jour qui suit le début de l'infection.

Dans ce tableau emprunté au mémoire auquel j'ai déjà fait allusion, nous avons exprimé le pourcentage des polynucléaires sous une forme autre que celle que nous avions primitivement adoptée. (Tableau 3. Au mémoire des *Archives*.)

On arrive à trouver dans le sang du lapin normal de rares hématies nucléées en examinant attentivement un certain nombre de préparations.

2° *Vaccine expérimentale.*

La vaccine semble échapper à la loi qui commande la production d'une polynucléose amphophile au cours des états infectieux. D'après MM. Roger et Weil, Enriquez et Sicard, ce seraient les mononucléaires et non les polynucléaires qui augmenteraient de nombre au cours de cette affection. J'ai constaté l'exactitude de cette assertion en ce qui concerne l'apparition d'une mononucléose légère dès le début de la vaccine du lapin; sa recrudescence et sa persistance avant la fin de la maladie. En raison de sa singularité cette réaction mérite évidemment d'être mise en relief. Mais, tout en la plaçant au premier plan, nous signalerons un phénomène qui, bien qu'atténué, n'en est pas moins de premier ordre.

Je veux parler d'une poussée de *polynucléaires amphophiles* et de la migration contemporaine d'*hématies nucléées*, réactions qui interrompent le cours de la mononucléose vaccinale.

Dans les six expériences que nous avons pratiquées, la formule hématologique des lapins vaccinés nous a semblé réductible à celle des infections aiguës ordinaires :

1° Pendant une première phase, le nombre des polynucléaires amphophiles diminue, celui des mononucléaires augmente. La durée en est de trois jours en moyenne.

2° Pendant une première période (fin du troisième ou du quatrième jour), la polynucléose s'installe. Par rapport à celle des infections ordinaires aiguës, elle est tardive dans son apparition, hâtive dans sa disparition, et l'intensité en est très faible en général.

Quoi qu'il en soit, la polynucléose amphophile à marche cyclique ne s'inscrit pas moins au cours de la vaccine. De plus, elle s'associe à la mise en circulation des hématies nucléées ainsi que cela se voit au cours des infections banales.

3° Pendant une troisième période (du 7e au 13e ou 14e jour) la mononucléose a reparu. Elle correspond à la mononucléose tardive de certaines infections aiguës, celle qui précède la défervescence. Mais ici la durée en est allongée en raison directe de l'abréviation de la polynucléose.

En résumé, nous conclurons avec MM. Roger et Weil d'abord, Enriquez et A. Sicard ensuite, que la mononucléose de la vaccine donne au syndrome hématologique de cette affection une physionomie à part. Mais nous y reconnaîtrons certains traits qui permettent de l'apparenter au syndrome hématologique de la plupart des états infectieux aigus, c'est-à-dire la poussée des polynucléaires amphophiles et l'association de cette polynucléose à l'essor des hématies *nucléées*.

Cependant la marche des poussées normoblastique et leucocytaire n'est pas à tous points de vue comparable dans la vaccine d'une part, les septicémies éberthienne et colibacillaire d'autre part.

La poussée normoblastique et la polynucléose de la vaccine ont une durée à peu près égale.

Inversement, dans les septicémies éberthienne et colibacillaire, la réaction normoblastique s'éteint, tandis que la poly-

nucléose peut persister. Dans ce dernier cas, une dissociation paraît se produire entre la mise en activité des éléments rouges et celle des éléments blancs, dissociation qui s'accuse d'autant plus que le nombre des hématies ordinaires s'abaisse parfois tandis que s'accroît celui des leucocytes.

L'étude de la moelle osseuse et de la rate permet de réformer cette manière de voir. En effet, ces organes sont le siège d'une surproduction intense d'hématies nucléées alors que la réaction normoblastique du sang a pris fin et les cellules rouges s'y multiplient à côté des myélocytes, souches de polynucléaires.

C. — MULTIPLICATION DES ÉLÉMENTS HÉMOGLOBINIFÈRES ET LEUCOCYTAIRES DANS LA MOELLE ET DANS LA RATE

Pendant toute la durée de l'infection éberthienne ou colibacillaire la multiplication des hématies nucléées de la moelle et de la rate est doublée d'une poussée leucocytaire, de polynucléaires amphophiles en particulier.

L'hypergenèse de ces leucocytes se traduit dans la *moelle* suivant le mécanisme décrit par Ehrlich et Kurlow. Des mononucléaires spéciaux chargés de granulations amphophiles ou myélocytes amphophiles se divisent par karyokinèse, puis se transforment en polynucléaires ordinaires en incurvant et en découpant leur noyau.

Mais la formation des myélocytes granuleux résulte de l'évolution de myélocytes sans granulations, à protoplasma basophile homogène teinté de bleu par les colorants basiques. Ces cellules que j'ai décrites en 1899, ou myélocytes orthobasophiles, deviennent des myélocytes amphophiles en élaborant dans leur corps des granulations β ou amphophiles.

Les polynucléaires qui naissent dans la *rate* s'y forment suivant le même processus, et les myélocytes dont ils dérivent sont des autochtones du tissu splénique.

Ce sont surtout des cellules normalement classées parmi les éléments du tissu lymphoïde de cet organe qui se transforment en myélocytes : à savoir, des cellules germinatives de Flemming et des lymphocytes.

J'ai pu m'assurer que certaines des cellules germinatives

de Flemming, des corpuscules de Malpighi devenaient identiques aux myélocytes orthobasophiles de la moelle, puis aux myélocytes amphophiles en élaborant dans leur protoplasma des granulations β.

Il en est de même pour une partie des lymphocytes de ces corpuscules, qui acquièrent en grandissant un corps basophile homogène, un grand noyau et deviennent des myélocytes successivement orthobasophiles, puis amphophiles[1]. Ainsi apparaît un phénomène paradoxal, qui est la formation de globules rouges et de polynucléaires dans un organe doué de propriétés destructives à leur égard. En réalité ne doit-on pas supposer qu'un sort différent est dévolu aux hématies et aux leucocytes nouvellement formés et aux éléments de même ordre importés par voie sanguine et plus ou moins tarés.

Dans la vaccine expérimentale, hématies nucléées et myélocytes prolifèrent dans la moelle. Dans la rate on ne trouve guère qu'une légère poussée d'hématie nucléée[2].

Conclusions.

Au cours de certains états infectieux, hématies et polynucléaires ordinaires, issus des mêmes foyers d'origine, circulant parallèlement dans les vaisseaux périphériques, s'arrêtent dans les mêmes foyers inflammatoires (rate) et s'y détruisent simultanément, soit en dehors des macrophages, soit à l'intérieur de ces cellules.

D'autre part ces éléments figurés se reforment plus activement que dans les conditions normales dans des centres

1. Le terme lymphocyte désigne non pas une variété cellulaire, mais un groupement cellulaire. Une partie de ces éléments reste à l'état de minimes cellules réduites à un noyau arrondi ponctué de grains de chromatine et serti par une bordure protoplasmique presque imperceptible. A cet état ils peuvent être appelés cellules indifférenciées ou embryonnaires. Mais une différenciation s'établit entre eux par évolution ultérieure. En effet, ces cellules rondes embryonnaires deviendront soit des plasmatzellen, soit des mononucléaires ordinaires, soit des myélocytes.

2. Cependant la rate réagit dans son appareil lymphoïde. Or, les cellules germinatives y sont en plus grand nombre qu'à l'état normal. La poussée de ces mononucléaires basophiles équivaut, comme je l'ai dit et comme je le démontrerai, à une réaction myélocytaire larvée.

hématopoiétiques communs qui sont essentiellement la moelle osseuse et la rate.

La surproduction des éléments hémoglobinifères et leucocytaires s'extériorise parfois dans les vaisseaux périphériques par la mise en circulation simultanée des globules rouges nucléés et d'un excédent de polynucléaires ordinaires ou amphophiles.

II

INFECTION ET RÉACTION DES ÉLÉMENTS HÉMOGLOBINIFÈRES CHEZ L'HOMME

Mes recherches sur les réactions des éléments hémoglobinifères au cours des infections provoquées chez l'animal m'ont naturellement amené à l'étude des faits correspondants chez l'homme.

Il n'existe aucun travail sur la pathologie humaine qui soit spécialement consacré à cette question. Elle était complètement négligée au moment où j'ai fait paraître mes premières communications sur les poussées normoblastiques des états infectieux et, depuis cette époque, je n'ai pas eu le temps de l'approfondir.

La littérature médicale n'en fournit pas moins des faits intéressants sur ce sujet. Je les assortirai avec ceux que j'ai pu observer personnellement suivant l'ordre établi dans l'exposé de mes recherches expérimentales.

Cette étude concernera successivement l'homme adulte et l'enfant.

I. — INFECTION ET RÉACTION DES ÉLÉMENTS HÉMOGLOBINIFÈRES CHEZ L'HOMME ADULTE

A. — *Diapédèse et réaction des globules rouges.*

Quelle que soit la localisation des états infectieux chez l'homme, ils déterminent, comme chez les animaux d'expérience, la diapédèse des globules blancs et des hématies, la destruction contemporaine de ces éléments figurés, et ce

travail ne saurait comporter une étude comparative qui serait toute de détails.

B. — *Mise en circulation des hématies nucléées.*

L'apparition des hématies nucléées dans le sang de l'homme adulte a été notée au cours de divers états pathologiques dont les principaux sont :

La leucémie myélogène (Erlich) ;

L'anémie pseudo-leucémique (Jawein)[1] ;

L'anémie pernicieuse (Hayem, Ehrlich, Engel) ;

Les anémies secondaires intenses (Hayem, Ehrlich, etc.).

A ces processus se joint l'infection, car les maladies infectieuses de l'homme s'accompagnent parfois de la poussée de globules rouges à noyau dans les vaisseaux périphériques (Sabrazès). Mais il est impossible de dissocier dans cette étude l'infection et l'anémie.

En effet, l'exode des hématies nucléées au cours des états infectieux de l'homme peut être attribué à deux causes différentes : 1° à l'anémie secondaire ; 2° à l'influence directe des agents septiques sur les cellules rouges.

Les états infectieux déterminent en général une déglobulisation plus ou moins marquée, et celle-ci peut évidemment provoquer la mise en circulation des hématies nucléées à la façon de l'anémie post-hémorrhagique.

Mais cette explication ne peut s'appliquer aux cas où la poussée des globules rouges est considérable et l'anémie peu marquée.

C'est vraisemblablement à l'action propre des produits septiques sur les cellules rouges que la mise en circulation de ces éléments doit une ampleur disproportionnée avec l'anémie.

En effet, la quantité d'hématies nucléées trouvées dans les anémies de l'adulte liées exclusivement aux pertes sanguines est régulièrement très minime. Les hématologistes s'accordent sur ce point, y compris MM. Malassez et Hayem, par exemple, dont les opinions sont cependant contradic-

1. Jawein, Anémie pernicieuse pseudo-leucémique (*Archives générales de médecine,* août 1897).

toires quant à la signification de la poussée des globules rouges à noyau.

Quoi qu'il en soit, les cellules rouges n'apparaissent dans le sang que dans les anémies intenses (3e et 4e degrés de Hayem. Voir Leçons de Hayem sur le sang). On n'en rencontre qu'un petit nombre, un ou deux par préparation, quelques dizaines par millimètre cube.

A l'encontre de cette manière de voir, on peut citer une observation de Noorden où une anémie, telle que le nombre des globules rouges était inférieur à un million, fut l'occasion d'une poussée intense de normoblastes (plusieurs milliers de normoblastes par millimètre cube). A la suite de cette poussée normoblastique se produisit une restauration sanguine.

Avec M. Hayem, nous ferons remarquer que dans cette observation les faits cliniques manquent et que le cas en question se compliquait peut-être d'infection d'autant plus que la leucocytose y était notable (Hayem, Leçons sur le sang).

Dernièrement, Jolly a examiné un individu très anémié par des gastrorrhagies répétées. Une réaction normoblastique considérable apparut. Mais ici encore l'infection fut peut-être un des facteurs et de la poussée des cellules rouges et de la leucocytose qui l'accompagnait : « La leucocytose post-hémorrhagique est encore très discutée. M. Malassez a insisté sur la nature de la plaie ; pour lui, la leucocytose post-hémorrhagique est liée à l'existence de la plaie et probablement à une infection surajoutée. Dans notre cas, l'existence presque certaine d'une plaie de la muqueuse stomacale, le fait que la nature infectieuse des ulcérations stomacales a pu quelquefois être mise en évidence [1] ne permettent pas d'accorder à la leucocytose observée chez notre malade une valeur suffisante pour résoudre la question de la leucocytose post-hémorrhagique [2]. »

Cette observation nous amène à envisager celles où le rôle joué par l'infection fut plus manifeste.

1. Dieulafoy, *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*, 1899, p. 219. Paris, Masson et Cie.

2. Jolly, Réparation du sang dans un cas d'anémie aiguë post-hémorrhagique (*Arch. de méd. exp.*, juillet 1901, n° 4).

Fièvre palustre. — Je citerai à ce sujet un cas publié par Laveran [1]. Au cours d'une fièvre continue consécutive à une hémoglobinurie paroxystique d'origine palustre apparurent dans le sang d'un adulte des hématies nucléées extrêmement nombreuses. Les noyaux de ces cellules étaient les uns arrondis, les autres fortement découpés. Les hématies nucléées diminuèrent au moment de la défervescence.

D'autre part, MM. Roger et E. Weil [2], Courmont et Montagard [3] ont trouvé des hématies nucléées dans le sang des varioleux.

Variole. — D'après Weil, les cellules rouges n'apparaissent dans le sang que très exceptionnellement dans les varioloïdes. Elles sont lancées en plus grand nombre dans le torrent circulatoire, dans les formes suppurées et, en proportions encore plus considérables, dans les varioles hémorrhagiques.

« Les globules rouges nucléés de la variole sont de petite dimension ; ils appartiennent à la variété décrite par M. Ehrlich, sous le nom de normoblastes. On ne saurait considérer cette poussée normoblastique comme produite uniquement par l'anémie ; des états anémiques plus intenses ne s'en accompagnent point [4]. »

Je laisserai de côté la variole hémorrhagique où les pertes sanguines appellent pour ainsi dire la poussée normoblastique, pour attirer l'attention sur la fréquence de cette réaction dans les varioles qui ne s'accompagnent pas d'hémorrhagie.

Elle peut être notable dans les varioloïdes elles-mêmes, quand celles-ci se compliquent d'autres infections (vaccine, furonculose, tuberculose, otite. Voir la thèse de Weil) [5].

J'emprunterai à Weil le tableau suivant qui est très explicite à ce sujet. Je ferai remarquer de plus que la dimi-

1. Laveran, *Soc. de Biol.*, 27 mars 1897.
2. Weil, *Thèse* de Paris, 1901.
3. Courmont et Montagard, *Société de Biologie*, 16 juin 1900 ; *Journal de physiologie et pathologie générales*, 1900 et 1901.
4. Ehrlich a signalé en présence d'hématies nucléées dans le sang de l'homme dans un cas de variole hémorrhagique (*Berlin. klin. Wochens.*, janvier 1881).
5. Weil, *loc. cit.*, p. 12.

TABLEAU II. — Varioloïde confluente. Angine à la convalescence.

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DES GLOBULES BLANCS	Polynucléaires	Mononucléaires	Grands mononucléaires	Globulins	Éosinophiles	Mononucléaires éosinophiles	Mononucléaires neutrophiles	Mononucléaires basophiles	Polynucléaires basophiles	Formes de transition neutrophiles	Cellules de Turck	Globules rouges à noyau	OBSERVATIONS
7 avril. .	12 853	77,90	13,28	2,62	»	1,05	0,35	1,22	»	»	»	3,49	V	Le malade a été vacciné le 29 mars; éruption vaccinale apparaît intense le 30 mars et évolue en même temps que la variole. Début le 4, éruption le 5 avril. Erupt. papuleuse confluente à tendance hémorrhagique. T. 40°,2.
9 avril. .	25 525	52	28,80	2,60	»	1,80	1,20	0,80	»	»	2,20	10,50	I	Globules rouges, 4 712 000. Éruption devient vésiculeuse. T. 38°,5.
11 avril. .	36 000	46,20	42,40	3,60	»	2,60	»	0,60	»	»	»	4,60	»	Éruption avorte par places, ou se dessèche sans suppurer. T. 37°,5.
14 avril. .	9 059	43,50	46,68	3,98	0,53	2,12	6,27	»	»	0,27	0,27	2,38	»	Desquamation commence. T. 37°,2.
17 avril. .	7 750	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	
28 avril. .	11 625	68,98	20,38	1,98	0,33	0,33	»	»	»	»	»	»	»	Depuis le 7, angine cryptique avec malaise général. T. 35°,5.
6 mai . .	10 314	55,25	35,85	4,31	1,35	0,81	»	»	»	0,27	0,27	0,81	»	Angine terminée depuis le 1er mai. Bon état. Sort le 12 mai. Globules rouges, 4 324 500.

nution des globules rouges était peu marquée dans ce cas particulier.

Splénectomie et infection. — A ces observations, je joindrai la suivante qui fut recueillie par moi dans le service de M. Richelot et publiée, en 1898, à la Société de Biologie (24 décembre). Il s'agit d'un cas complexe, mais où la réaction normoblastique atteignit une extraordinaire intensité dans des conditions où l'infection parut jouer un rôle actif.

Une femme âgée de 35 ans, Mme M..., ressentait de violentes douleurs dans la région de l'hypocondre gauche, douleurs liées à l'hypertrophie énorme de la rate qui dépassait le bord inférieur du thorax sur une hauteur de 12 centimètres environ.

Le 15 juin, on ne releva comme symptômes concomitants que les suivants : l'amaigrissement, la perte des forces, une légère diminution du murmure vésiculaire au sommet droit, une anémie moyenne, 3600000; hémoglobine, 9; globules blancs, 12000. Il existait de la leucocytose ; mais celle-ci était caractérisée par la surproduction des polynucléaires.

Le diagnostic de leucémie étant écarté, on se décida, en raison des souffrances éprouvées par la malade, à pratiquer la splénectomie. L'opération fut exécutée le 16 juin.

Après l'opération se produisirent des troubles extrêmement graves dus au développement d'une broncho-pneumonie tuberculeuse à marche aiguë (fonte rapide et progressive des sommets constatée par l'auscultation et contrôlée par l'examen histologique et bactériologique des crachats où surabondaient les bacilles de Koch. Température oscillant entre 39° et 40°,8. Amaigrissement extrêmement rapide. Sueurs profuses, etc.).

Pendant cinq semaines, du 16 juin au 22 juillet environ, l'état morbide fut tellement grave que l'issue en fut considéré comme fatale à brève échéance.

Du 22 au 31 juillet, une détente se produisit dans les phénomènes généraux.

A partir du 31 juillet, une amélioration considérable se

manifesta. L'évolution de la tuberculose pulmonaire se ralentit brusquement tandis que s'amendaient les symptômes concomitants.

En réalité la phtisie galopante se transforma à cette période en tuberculose pulmonaire chronique à la quatrième période.

La malade succomba en février 1899, sept mois et demi environ après l'opération.

Au cours de ces dernières péripéties se produisirent des modifications d'ordre hématologique que le tableau n° III exprime mieux que n'importe quelle description.

Je vais néanmoins en mettre en relief les principaux traits dans l'ordre même où ils se présentèrent, c'est-à-dire aux périodes pré-opératoire et post-opératoire.

A la période pré-opératoire (15 juin), il existait une anémie légère accompagnée de polynucléose. Le syndrome hématologique était lié sans nul doute et à une tuberculose latente et à la réaction inflammatoire de la rate[1].

La *période post-opératoire* comprend deux phases : phase de tuberculose aiguë, phase de tuberculose chronique.

Phase de tuberculose aiguë (17 juin au 31 juillet).

A la phase de tuberculose aiguë apparurent trois phénomènes hématologiques essentiels.	*a*. Un abaissement progressif du nombre des globules rouges et de la quantité d'hémoglobine, du 17 juin au 11 juillet. *b*. Du 11 juillet au 31 juillet, un relèvement continu du nombre des globules rouges et de la quantité d'hémoglobine. *c*. Du 27 juin au 31 juillet, une poussée de globules rouges nucléés à marche cyclique.

Phase de tuberculose chronique	Du 31 juillet au 8 décembre, se maintint la restauration relative du sang. En effet, le taux hématimétrique et hémochromométrique fut presque égal à celui de la période pré-opératoire. L'état du sang ne varia guère et représenta celui de la plupart des malades atteints de tuberculose pulmonaire chronique à la 4e période.

1. Les modifications de la rate étaient les suivantes : hypertrophie des parois vasculaires, des trabécules conjonctives des corpuscules de Malpighi et de la pulpe. Hyperplasie des cellules fixes. Dislocation des corpuscules de

TABLEAU III. — **Splénectomie. Tuberculose. Poussée d'hématies à noyau.**

		Hémoglobine	Nombre des hématies	Valeur en hémogl. du gl. rouge	Poussée des hématies à noyau	Globules blancs			
						Nombre total	Polynucléaires	Mononucléaires	Éosinophiles
	Avant l'opération, 14 Juin	9	3 650 000	24,6	»	12 000	87,4	11,6	1,
	Après l'opération, 23 Juin	6,50	3 200 000	20,3	»	18 000	86,	12,2	1,8
Phase de tuberculose aigue 5 semaines	27 Juin	6,25	2 950 000	21,3	15	9 800	82,4	15,6	2,
	29 Juin	5,75	2 400 000	23,9	135	10 400	85,4	14,	0,6
	2 Juillet	5,75	1 550 000	22,6	177	12 800	83,5	14,9	1,6
	4 Juillet	5,60	2 920 000	29,1	205	10 000	86,	13,5	0,5
	11 Juillet	5,25	1 840 000	28,2	3 263	11 200	84,	15,6	0,4
	12 Juillet	5,64	2 240 000	25,2	6 106	17 600	74,	23,5	2,3
	13 Juillet	6,25	2 440 000	25,7	6 246	19 200	74,	22,5	0,5
	14 Juillet	6,30	2 600 000	24,8	9 034	20 800	81,	17,	2,
	15 Juillet	6,50	2 640 000	23,5	8 218	17 000	87,5	11,5	1,
	16 Juillet	6,15	2 440 000	25,2	8 250	15 000	84,	11,8	1,2
	18 Juillet	6,50	2 550 000	25,5	4 50'	19 200	84,	15,5	0,5
	19 Juillet	7,75	2 760 000	24,5	2 78	11 000	82,5	16,5	1,
	22 Juillet	6,25	2 750 000	26,4	720	10 200	82,	17,	1,
	24 Juillet	7,15	2 680 000	26,6	725	11 500	75,2	24,0	0,8
	28 Juillet	7,75	2 720 000	28,5	75	8 500	»	»	»
	31 Juillet	8,15	3 120 000	26,1	12	9 600	73,	24,	3,
Phase de tuberculose chronique 4 mois (3 semaines)	12 Août	8	3 040 000	26,6	2	10 800	»	»	»
	12 Septembre	8,25	3 150 000	26,6	»	12 500	75,	21,	4,
	20 Septembre	8,25	3 130 000	26,3	1	11 000	»	»	»
	2 Octobre	8,75	3 250 000	26,9	»	12 600	76,	22,5	1,5
	23 Octobre	8,15	3 120 000	26,1	»	14 200	»	»	»
	30 Octobre	7,90	3 080 000	26,1	»	32 000	»	»	»
	8 Décembre	8,35	3 150 000	26,3	1	12 000	77,5	22,	0,5

De tous les phénomènes inscrits au tableau hématologique que nous venons de tracer, le plus frappant est cet essor d'hématies nucléées à marche cyclique, survenant à la période d'acmé de l'anémie post-opératoire et de la poussée de tuberculose aiguë, persistant plusieurs semaines et suivi d'une amélioration notable de l'anémie et de la santé générale.

Les globules rouges nucléés en circulation étaient surtout des normoblastes (10 normoblastes pour 1 mégoloblaste).

Parmi les cellules rouges, certaines avaient un noyau double ou tréflé, parfois frangé, fait en rapport avec l'état rritatif déterminé par les produits septiques.

Mais cette réaction normoblastique prêtait à d'autres considérations :

1° L'intensité en fut extraordinaire, eu égard au degré d'anémie.

D'après les notions actuellement acquises en hématologie, une déglobulisation capable de faire tomber le nombre des globules rouges de 3650000 à 1840000, le taux hémochromométrique de 9 à 5,25, ne peut pas déterminer à elle seule une émigration d'hématies nucléées aussi marquée.

2° La poussée normoblastique ne sembla pas rentrer davantage dans le plan des réactions hématologiques qui suivent la splénectomie pratiquée chez les individus atteints d'affection chronique de la rate. Je renvoie à ce sujet[1] aux travaux importants de Vaquez, aux observations que cet auteur a publiées avec Hartmann, à la thèse de son élève Bordet, aux recherches de Kurlow.

3° Dans le cas actuel un troisième facteur se joint aux précédents ; ce facteur est l'infection.

Avant l'opération, la malade était atteinte d'une tuber-

Malpighi par essaimmement des cellules lymphatiques (Processus de V. der Skricht). Afflux de polynucléaires ordinaires et d'hématies. Petits foyers hémorrhagiques et thromboses de quelques petits vaisseaux. Ces lésions et réactions sont d'ordre inflammatoire. Elles ressortissaient peut-être à la tuberculose malgré l'absence de cellules géantes (Malassez).

1. Hartmann et Vaquez, *Soc. de Biol.*, 30 janvier 1897, *Thèse* de E. Bordet, Paris, 1897.

culose pulmonaire à marche lente, tuberculose peu étendue à en juger par les phénomènes stéthoscopiques.

Après la splénectomie, l'affection s'accrut dans des proportions considérables puisque nous pûmes suivre la formation rapide de cavernes accompagnant des symptômes généraux de la plus grande intensité.

Or, à la période d'augment de cette tuberculose aiguë, alors que l'état de la malade impliquait une issue fatale à brève échéance, se produisit la poussée normoblastique. Puis la gravité des phénomènes locaux et généraux diminua. Immédiatement après la disparition de la réaction normoblastique s'effectua la transformation définitive de la tuberculose aiguë en tuberculose chronique.

Certes nous ne saurions refuser à l'hémorrhagie qui peut se produire au cours d'une telle opération, non plus qu'à la splénectomie, une part efficace dans la genèse de la poussée de cellules rouges que nous venons de décrire. Mais ces causes nous paraissent insuffisantes pour déterminer une migration aussi considérable d'hématies nucléées dans les vaisseaux périphériques. Celle-ci devient facile à expliquer si nous adjoignons un troisième facteur aux précédents : ce facteur est l'infection. (Dominici, *Société de Biologie*, 24 décembre 1898.)

Cette interprétation est singulièrement renforcée par la connaissance d'un cas rapporté par Metzges [1]. Cette observation est très incomplète au point de vue hématologique; mais il en ressort néanmoins d'une façon très nette les faits suivants :

Une jeune femme subit l'ablation d'une rate énorme et douloureuse. Une anémie progressive apparut à la suite de l'opération avec leucocytose et poussée extrêmement, marquée d'hématies à noyau.

L'auteur note à la fin de son observation la mort de la patiente, mort survenue quatre mois après l'opération et due à la tuberculose pulmonaire. Il ajoute que la courbe de la température montrait déjà que, soit avant, soit immédiatement

1. Metzges, Splénectomie pour rate mobile (*Zeitschrift. f. Geb.*, 1890, t. XIX).

après l'opération, le processus de la tuberculose était en marche. Étant donnés les faits que nous avons signalés, la mise en circulation des globules rouges nucléés ne ressortissait-elle pas suivant toute vraisemblance, non seulement à la splénectomie et à l'anémie, mais encore à l'infection tuberculeuse?

C. — *Hypergenèse des hématies nucléées dans la moelle et la rate.*

Après Foa et Ponfick qui remarquèrent la transformation de la moelle jaune des os longs en moelle rouge au cours d'affection de longue durée, Grohé, Neumann, Golgi et, plus récemment, Roger et Josué, E. Weil, etc., firent les mêmes constatations chez des individus ayant succombé aux maladies infectieuses les plus diverses.

Mais nous savons depuis les travaux de Neumann, de Bizzozero, que là où se reproduit la moelle rouge se reforment les hématies nucléées.

En effet, sous l'influence de l'état infectieux les cellules rouges se multiplient plus activement dans les régions où le tissu médullaire reste rouge (côtes — rachis — sternum); elles reparaissent dans les zones où il était déchu de son pouvoir hématopoiétique, où il avait subi la transformation adipeuse (diaphyses). Ce dernier résultat est encore plus frappant si on le recherche, comme je l'ai fait, à l'autopsie de gens âgés. C'est ainsi que j'ai pu trouver des îlots de normoblastes dans la moelle osseuse de vieillards de 60 à 65 ans et d'une femme de 90 ans morte au 5e jour d'une broncho-pneumonie.

Parmi les hématies nucléées proliférant dans ces constatations, certaines se singularisent par des variations considérables dans la transformation du noyau qui se découpe, devient tréflé et présente parfois 5 ou 6 lobes.

De toutes les maladies infectieuses capables de provoquer la néoformation des cellules rouges de la moelle, la plus active est la variole hémorrhagique. Je laisserai cette affection de côté ainsi que les purpuras infectieux (Lenoble) car de tels cas sont ceux où il est le plus difficile de faire la

part qui revient et à l'hémorrhagie et à l'influence propre des agents virulents.

A vrai dire, les maladies infectieuses agissent sur la moelle suivant un mécanisme composite où se combinent et l'anémie, et l'action irritative des produits septiques. Quant à l'influence de cette dernière cause sur la régénération des cellules rouges, elle paraît s'imposer quand on constate, comme j'ai pu le faire, des poussées d'hématies nucléées considérables et rapides dans la moelle diaphysaire fémorale d'adultes ayant succombé en sept ou quinze jours à des infections n'ayant amené qu'une déglobulisation légère (pneumonie)[1].

L'hypergenèse des cellules rouges de la moelle humaine est précoce et persistante.

Elle est manifeste dès les quatre ou cinq premiers jours de certaines infections aiguës (pneumonie), elle se perpétue quelque temps après la défervescence. Elle s'extériorise parfois par la réaction normoblastique du sang; mais, dans la règle, les poussées d'hématies nucléées se font avec la plus grande rareté dans les vaisseaux périphériques.

Ces poussées de cellules rouges n'en existent pas moins; mais elles restent voilées, puisqu'elles sont limitées au territoire hématopoiétique[2] (réactions normablastiques latentes).

Rate. — L'étude des cellules rouges de la rate de l'homme adulte au cours des états infectieux est à peine étudiée. Néanmoins les travaux de Roger et E. Weil permettent d'attribuer à la variole une action effective sur la poussée de cellules rouges dans la rate (voire en les points les plus éloignés de l'organisme dans le tissu conjonctif périganglionnaire, par exemple).

1. Dominici, Hématies nucléées et réactions de la moelle osseuse (*Soc. de Biol.*, 26 novembre 1898).

2. Rathery a publié uu cas extrêmement intéressant de transformation myéloïde de la rate étudiée dans le service de M. Chauffard.

Cet organe était rempli d'hématies nucléées (normoblastes et mégaloblastes), et, fait intéressant, il n'y eut pas de cellules rouges en circulation pendant la maladie. Les réactions de la rate et d'autres organes indiquaient l'existence d'un processus inflammatoire, ressortissant vraisemblablement à une infection dont la nature resta inconnue malgré le soin extrême avec lequel furent menés et les examens cliniques et l'autopsie (*Soc. de Biol.*, 1902).

D. — *Réactions parallèles des éléments hémoglobinifères et leucocytaires.*

Diapédèse et destruction. — Dans les tissus humains enflammés par les agents virulents coexiste l'afflux des hématies et des leucocytes granuleux.

La destruction contemporaine des éléments rouges et des éléments blancs se retrouve chez l'homme, de même que chez les animaux, aussi bien dans les foyers inflammatoires les plus banaux que dans les ganglions ou dans la rate. De plus, la moelle osseuse est le siège d'une prolifération intense d'hématies nucléées qui fait le pendant de la surproduction des myélocytes. Les mêmes processus coexistent parfois dans la rate.

Mais je laisse de côté un sujet fort étudié en ce qui concerne la moelle, trop peu connu encore en ce qui concerne la rate pour attirer l'attention sur les variations leucocytaires intéressantes qui apparaissent dans le sang de l'homme au cours des poussées normoblastiques.

Mise en circulation des hématies nucléées et des leucocytes. — Les observations, relatant la poussée normoblastique au cours des états infectieux chez l'homme, sont encore trop peu nombreuses pour que nous puissions en établir formellement la concordance avec la polynucléose neutrophile.

La concomitance des deux réactions peut être cependant relevée dans les observations que j'ai signalées.

Elle est manifeste dans le cas de SPLÉNECTOMIE dont j'ai présenté le tableau hématologique.

Ici, à la période d'acmé de la poussée normoblastique, le nombre total des leucocytes était de 17 à 20 000.

Le rapport des polynucléaires neutrophiles aux autres formes de leucocytes était en moyenne de 80 p. 100 au lieu de 60 p. 100.

En lisant la colonne permettant de chiffrer le nombre des polynucléaires neutrophiles, on voit que la proportion relative de ceux-ci diminua légèrement à la période où la réaction normoblastique atteignit son maximum d'intensité.

Cette inflexion de la courbe des polynucléaires ressortissait à la mise en circulation de mononucléaires particuliers.

Ceux-ci étaient des myélocytes sans granulations, des myélocytes neutrophiles, des mastzellen. Or, ces cellules proviennent de la moelle osseuse, comme les normoblastes et les polynucléaires neutrophiles. De plus, les myélocytes neutrophiles sont des formes jeunes de polynucléaires neutrophiles.

Pour interpréter d'une façon exacte la courbe leucocytaire à cette période, il faut donc ajouter le chiffre exprimant le nombre des myélocytes à celui des polynucléaires ordinaires.

Dans l'observation de M. Laveran est signalée une surproduction légère de polynucléaires accompagnant l'essor des hématies nucléées.

La polynucléose neutrophile était évidente dans le cas de Jolly. Au moment où les normoblastes furent le plus nombreux (1274 par millimètre cube), on comptait 19 600 leucocytes par millimètre cube et 85 de polynucléaires p. 100.

Par contre, la formule paraît inverse dans la réaction normoblastique de la variole. En effet, Courmont et Montagard, Weil, Roger signalent à juste titre la mononucléose de la variole pour l'opposer à la polynucléose des autres maladies infectieuses. Or, la poussée des hématies nucléées coïncide régulièrement dans cette affection avec une mononucléose.

Le tableau correspondant à l'observation III de la thèse de cet auteur paraît donner un démenti à cette façon de voir, puisque la réaction normoblastique accompagne une polynucléose (12 853 leucocytes et 77 p. 100 polynucléaires). En réalité, un tel résultat est exceptionnel et on peut lui opposer celui que fournit le tableau suivant (tableau IV) qui nous montre la poussée normoblastique apparaissant avec une mononucléose. Polynucléaires, 38 p. 100.

Mais nous ne devons pas attribuer à ces chiffres une valeur absolue.

En effet, le rapport numérique des polynucléaires aux mononucléaires peut être amoindri sans que la quantité de globules des polynucléaires ait diminué dans le sang. Envi-

TABLEAU IV. — **Variole confluente. Furonculose.**

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DES GLOBULES BLANCS	Polynucléaires	Mononucléaires	Grands mononucléaires	Globulins	Eosinophiles	Mononucléaires éosinophiles	Mononucléaires neutrophiles	Mononucléaires basophiles	Polynucléaires basophiles	Formes de transition neutrophiles	Cellules de Turck	Globules rouges à noyau	OBSERVATIONS
7 mai . .	12 400	47,27	30,31	9,70	0,30	0,61	0,90	1,12	0,30	»	6,67	1,82	»	Vacciné dans l'enfance. Début le 3 mai par rachialgie. Eruption le 6, confluente sur le visage et vésiculeuse à son entrée, cohérente et papuleuse sur le corps. T. 40°,5. Délire.
9 mai . .	20 150	44,85	39,61	5,44	0,39	2,72	0,39	1,16	»	0,39	1,36	3,60	»	Les vésicules entrent en suppuration à la face. Elles sont grises sur le corps. T. 39°,5.
13 mai . .	15 500	38,32	43,29	3,83	»	2,69	0,19	4,79	»	»	0,19	6,70	VI	La suppuration est terminée à la face. Croûtes jaunâtres. Les pustules persistent sur le corps. T. 39°,7.
15 mai . .	17 360	40,15	51,87	2,49	»	1,50	»	1,50	»	0,25	»	2,24	I	Croûtes à la face. Les pustules sèchent sur le corps. Suppuration vraie aux pieds. T. 37°,6-39°. Crise polyurique.
19 mai . .	8 520	55,31	38,44	1,25	1,25	»	0,31	0,31	»	0,63	1,25	1,25	»	Température 37°-38°,5.
22 mai . .	6 200	45,12	44,48	5,05	0,95	2,84	0,31	»	»	»	0,63	0,62	»	Le malade se décape. Le 20 mai, *poussée de furonculose*. T. 37°-38°.
4 juin . .	6 091	76,42	45,72	1,58	0,64	3,49	0,31	»	»	»	»	0,64	»	Les furoncles persistent encore. Desquame toujours. Sort guérie le 17 juin.

sageons non seulement le rapport des polynucléaires aux mononucléaires, mais encore le nombre total des leucocytes et nous verrons que dans la variole le pourcentage des polynucléaires par millimètre cube s'élève souvent au lieu de s'abaisser. Dans le cas actuel, par exemple, la diminution relative des polynucléaires est de 1/3 environ, tandis que le nombre total des leucocytes est augmenté de moitié. Les polynucléaires sont, en somme, plus nombreux dans le sang qu'à l'état normal. Enfin, aux hématies nucléées se joignent des myélocytes granuleux issus, eux aussi, de la moelle et de la rate.

II. — RÉACTIONS DES ÉLÉMENTS HÉMOGLOBINIFÈRES DANS LA PREMIÈRE ENFANCE [1]

Pendant les premières semaines qui suivent la naissance, des normoblastes circulent dans les vaisseaux périphériques. Des hématies nucléées de même type sont accumulées avec un nombre moindre de mégaloblastes dans les cavités de ces os courts et de ces os longs, occupées par une moelle rouge. Cette moelle rouge est en extension vers les épiphyses dont le tissu cartilagineux subit la transformation osseuse.

De ce côté les hématies nucléées sont en accroissement rapide (Neumann), tandis qu'elles disparaissent du foie et diminuent dans la rate.

En un mot, proportionnellement à la masse totale du corps, les hématies nucléées sont plus abondantes dans l'organisme des enfants nouveau-nés que dans celui des adultes. De plus, la multiplication de ces cellules est plus active chez les premiers que chez les derniers.

Aussi la réaction des hématies nucléées au cours des infections est-elle plus fréquente et plus marquée chez le jeune enfant que chez l'adulte.

1. J'ai constaté la mise en activité des éléments hémoglobinifères du *Fœtus humain* au cours des états infectieux maternels. — DOMINICI, Ilots périvasculaires de l'épiploon des fœtus humains nés avant terme (*Soc. de Biol.*, 29 juillet 1899). — NATTAN-LARRIER (*Thèse* de Paris, 1901) a mis en évidence les réactions pathologiques des hématies nucléées du foie et de la rate des fœtus de lapin et de cobaye au cours des infections maternelles.

Néanmoins, ce sujet est encore peu étudié et si je l'aborde, c'est afin d'envisager un syndrome hématologique fréquent dans la première enfance — l'anémie pseudo-leucémique — et qui se caractérise au plus haut point par une mise en circulation véritablement colossale des hématies nucléées.

En voici les principaux symptômes. — Les jeunes malades sont pâles, leur ventre est gros, leur rate est hypertrophiée et le volume du foie est parfois augmenté.

A l'hypertrophie splénique on peut opposer l'absence d'adénopathie ou le faible développement de celle-ci.

Au point de vue hématologique, on note une déglobulisation et une hypochromie croissantes (poikilocytose, polychromatophilie, etc.), une leucocytose telle que le nombre des globules blancs excède rarement trente mille, et à type de mononucléose. Les mononucléaires appartiennent pour la plupart à la série lymphogène. Si quelques myélocytes granuleux apparaissent dans le sang, le nombre en est très minime, 1 à 2 p. 100.

Mais le phénomène majeur est la poussée des hématies nucléées, poussée extraordinaire quant à son intensité, à la diversité des formes cellulaires, aux réactions nucléaires.

Les hématies nucléées circulent au nombre de plusieurs centaines ou milliers par millimètre cube de sang, et la quantité en est disproportionnée avec l'anémie concomitante. Les cellules rouges sont des normoblastes et des mégaloblastes; mais les premiers prédominent. Les noyaux en sont bilobés, tréflés, multilobés en un mot et découpés sur leurs bords. Ce sont là des phénomènes d'irritation; mais, suivant la remarque exacte de Hayem et Luzet, certaines hématies nucléées en circulation sont en mitose.

L'émigration des cellules rouges dans l'appareil circulatoire de l'enfant est naturellement en rapport avec la prolifération des mêmes éléments dans la moelle osseuse. Bien plus, Luzet a trouvé des globules rouges nucléés dans la rate et le foie des nourrissons atteints d'anémie pseudoleucémique. Mais ici paraît se manifester une disjonction entre la poussée des hématies nucléées et celle des myélo-

cytes dans les appareils hématopoiétiques, si j'en juge d'après deux observations personnelles.

Dans les deux cas auxquels je fais allusion, j'ai trouvé la moelle et la rate bourrées de cellules non granuleuses qui se substituaient aux leucocytes granuleux appartenant en propre au tissu myéloïde. Mais si les myélocytes s'effaçaient dans ces tissus, les hématies nucléées y pullulaient.

De tels faits contribuent à donner à l'anémie pseudo-leucémique une touche particulière[1].

De plus, la signification du syndrome anémie pseudo-leucémique est très discutée au point de vue nosographique. Pour quelques auteurs, c'est une entité morbide liée à l'infection soit tuberculeuse, soit syphilitique (Von Yacksch, Loos).

D'autres auteurs inclinent à en faire une variété de leucémie. Certains y reconnaissent un syndrome ressortissant aux causes les plus variées. Ainsi l'on voit les métastases des tumeurs malignes dans la moelle osseuse déterminer des modifications du sang rappelant singulièrement chez l'adulte l'anémie pseudo-leucémique.

Il existe peut-être un type morbide défini, une anémie pseudo-leucémique essentielle, différent non seulement des leucémies, mais encore de ces anémies particulières qui se produisent au cours des tumeurs malignes accompagnées de métastases intra-osseuses[2].

Si je classe les résultats de certaines observations dont deux ont été faites en collaboration avec Nattan-Larrier et Gouraud, je les cataloguerai comme il suit :

1. Le tableau de l'anémie pseudo-leucémique n'est pas exclusivement réservé à l'enfance. Jawein en a trouvé un cas des plus nets chez l'adulte. De mon côté, j'en ai cité deux exemples trouvés chez l'adulte (*in* Cornil et Ranvier, *Anatomie pathologique*, t. II).

2. Je parle de métastase pour employer le langage médical classique, car je suis convaincu que certaines tumeurs se forment en même temps dans les organes les plus variés. Aussi en est-il de ces sarcomatoses généralisées où l'hypergenèse et la déviation évolutive des cellules conjonctives se produisent par foyers disséminés parmi lesquels on peut compter simultanément la moelle osseuse, la rate, l'intestin, etc.

ANÉMIE PSEUDO-LEUCÉMIQUE FRANCHE —	LEUCÉMIE MYÉLOGÈNE FRUSTE [1] —	ANÉMIE DES TUMEURS MÉTASTATIQUES INTRA-MÉDULLAIRES
Les hématies nucléées lancées dans la circulation sont essentiellement des normoblastes, 8 ou 9 normoblastes sur 10 cellules rouges.	Les normoblastes sont relativement moins nombreux. On rencontre 3-4 mégal. pour 10 cellules rouges.	Ici il existe un mélange de toutes les formes de cellules rouges depuis les normoblastes jusqu'aux *cellules hémoglobinifères de taille gigantesque.*
La leucocytose légère n'excédant guère 10 000 globules blancs par millimètre cube est caractérisée par la prédominance des *mononucléaires de la série lymphogène.* Mononucléaires non granuleux.	La leucocytose est en général plus marquée, 20 000 leucocytes par exemple. Pas de mononucléose lymphogène.	
Les myélocytes sont rares, 1/10 our 100 leucocytes. Normoblastes.	Myélocytes nombreux, 10-20 p. 100 leucocytes. MASTZELLE LEUCOCYTOSE CONSIDÉRABLE	Les normoblastes sont moins nombreux que les grandes cellules rouges dans les cas que nous avons étudiés jusqu'ici.
Les organes hématopoiétiques et les autres viscères sont infiltrés par des cellules rondes. Pour l'état actuel des connaissances anatomo-pathologiques, ils subissent une transformation comparable à celles du lymphadénome. Mais aux cellules rondes de la série leucocytaire se joignent de nombreuses hématies nucléées (1 cas non publié étudié avec Lannois et Jean Camus).	Les organes hématopoiétiques et d'autres viscères (foie) subissent la *transformation myéloïde.*	La moelle est infiltrée par le tissu de tumeur.

Je présente ce tableau à titre documentaire, car il ressortit des recherches à venir.

Elles nous permettront de l'ériger en système ou nous obligeront à le remanier, voire à le supprimer.

La principale notion à dégager du travail actuel est la communauté de sort des globules rouges et des globules blancs au cours de la plupart des états infectieux. Depuis le début de mes recherches sur ce sujet j'ai pensé que cette association réactionnelle devait avoir quelque valeur à l'égard de la défense de l'organisme. Cette supposition trouve

1. Il est une variété de leucémie myélogène fort mal connue, où le nombre des leucocytes reste très peu élevé dans le sang pendant un temps considérable (2 ans). Je l'appelle : *myélogène fruste.*

un certain appui dans les résultats fournis par les recherches expérimentales et cliniques.

Je citerai à titre d'exemple la corrélation qui paraît exister entre la poussée normoblastique des lapins inoculés de vaccin jennérien et l'acquisition de l'immunité vaccinale. L'immunité vaccinale s'instaure, chez le lapin, vers le septième jour qui suit l'inoculation d'après les recherches de Calmette et Guérin. Or, chez les animaux soumis aux mêmes procédés de vaccination que ceux de ces auteurs, c'est exactement à la même date que j'ai vu cesser l'essor des hématies nucléées dans l'appareil circulatoire.

Je rappellerai d'autre part ces atténuations de certains états infectieux qui ont été observées chez l'homme à la suite de poussées normoblastiques.

Mais je n'insiste pas sur de tels exemples, car ils sont insuffisants à démontrer le rôle effectif des éléments hémoglobinifères dans l'acquisition de l'immunité.

En 1898, j'ai commencé des recherches spéciales dont les résultats tendent à prouver que les cellules et globules rouges ont une part directe dans la production du phénomène en question. Je me suis contenté jusqu'ici d'y faire allusion d'une manière incidente. En effet, des travaux d'histologie générale m'ont empêché de réaliser toutes les expériences nécessaires pour asseoir définitivement une hypothèse dont l'importance théorique et pratique est fondamentale. J'en diffère l'exposé doctrinal jusqu'au jour où je pourrai d'une façon décisive en faire la preuve.

II

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE COMPARATIVE DE LA TUBERCULOSE DU FOIE ET DU PANCRÉAS

PAR

A. GILBERT et P.-Emile WEIL

On sait que la tuberculose hépatique fut considérée comme rare jusqu'au jour où les examens microscopiques démontrèrent l'extrême fréquence, sinon la constance des tubercules, chez presque tous les malades succombant de phthisie pulmonaire. La raison de cette opinion était que les tubercules passent facilement insoupçonnés à l'autopsie, cachés par les dégénérescences banales. La tuberculose hépatique est d'ailleurs aujourd'hui bien connue; et le départ a été fait entre les réactions organiques déterminées par la présence du bacille, et les lésions d'apparence vulgaire, « histologiquement non spécifiques, mais spécifiques pathogéniquement » (Gilbert), telles que les dégénérescences graisseuses, amyloïde, les cirrhoses, etc.

Beaucoup moins étudiée, quoiqu'elle ait été l'objet de quelques bons travaux, dans ces dernières années, est la tuberculose du pancréas. L'existence des tubercules dans cette glande est considérée comme rare, et il semble que cette opinion soit l'expression d'un fait réel et ne tienne pas seulement, comme pour le foie, à ce que ces lésions sont difficiles à déceler, au cours d'un examen nécropsique. Les tissus glandulaires offrent en effet d'une façon générale de mauvais terrains pour le développement du bacille de Koch, et le pancréas est peut-être, parmi les glandes, une des

plus épargnées par la tuberculose. L'expérimentation a d'ailleurs démontré le fait entre les mains de M. Carnot[1] : l'inoculation directe d'une grande quantité de cultures virulentes de bacille de Koch dans le parenchyme pancréatique ne détermina que la production d'un abcès bacillaire, sans lésions tuberculeuses vraies ; la plupart du temps, l'injection intracanaliculaire ou intra-parenchymateuse de cultures ne réalisa que la sclérose de l'organe, sans formation de tubercules.

La parenté qui unit ces deux glandes, le foie et le pancréas, est aujourd'hui un fait bien prouvé, — par l'anatomie comparée, qui constate chez des espèces animales inférieures l'existence d'une glande unique, l'hépato-pancréas, — par l'embryologie, qui montre ces organes se développant à la même période de l'intestin moyen, aux dépens de bourgeons communs, — par l'anatomie qui révèle la réunion des canaux excréteurs des deux glandes avant leur abouchement duodénal, — par la physiologie enfin qui met en évidence la solidarité des sécrétions tant externes qu'internes de ces glandes, réglant les unes la glycogénie, les autres réalisant la digestion du bol alimentaire. Étant donné les affinités si multiples de ces deux organes, il nous a paru intéressant de voir s'ils n'auraient pas aussi une parenté pathologique. Aussi avons-nous étudié les lésions qu'un processus unique, tel que la tuberculose, peut réaliser simultanément dans ces organes.

I. — ÉTUDE ANALYTIQUE

Nous avons examiné dans ce but le foie et le pancréas de 25 malades, atteints de formes diverses de tuberculose, que nous pouvons diviser ainsi :

10 cas de tuberculose pulmonaire chronique ;

7 cas de tuberculose pulmonaire ulcéreuse subaiguë (phthisie galopante) ;

3 cas de tuberculose pulmonaire aiguë ;

1. P. Carnot, Recherches expérimentales et cliniques sur les pancréatites (*Thèse* de Paris, 1898).

2 cas de granulie généralisée;

3 cas de tuberculose pleurale et péritonéale.

Ce sont ces derniers que nous étudierons tout d'abord; car c'est seulement dans deux de ces trois cas que nous avons rencontré des lésions spécifiques de tuberculose pancréatique.

TUBERCULOSES PÉRITONÉALES ET PLEURALES

OBSERVATION I. — Per., 70 ans, journalier. Depuis longtemps, souffre de l'abdomen. Œdème des jambes, purpura, antécédents éthyliques. A la palpation, ventre douloureux, empâté, contient un peu de liquide. Foie déborde d'un travers de doigt les côtes; tous les signes de l'insuffisance hépatique. Température 38°. Le malade se cachectise et meurt deux mois après son entrée à l'hôpital.

AUTOPSIE. — *Pleurésie sèche* à la base droite. Noyaux de bronchopneumonie caséifiée dans les poumons. Grosse *péritonite tuberculeuse.* Le *foie*, qui est entouré d'une coque blanche de 2 centimètres d'épaisseur, n'est pas diminué de volume. Périsplénite — poches d'ascite; semis tuberculeux intestinal. Le *pancréas* n'est pas dur, sa queue renferme quelques nodules gros comme grains de chènevis, qui sont jaunâtres et semblent caséeux.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Foie.* Architecture conservée. Sclérose porte marquée, avec infiltration cellulaire et néocanalicules biliaires. Légère dégénérescence graisseuse et infiltration pigmentaire des cellules. Couenne fibrineuse à la périphérie, renfermant des nodules embryonnaires, où l'on peut déceler des bacilles de Koch; pas de vrais tubercules. *Pancréas.* Sclérose considérable de l'organe : sclérose vasculaire et périvasculaire; le tissu conjonctif délimite non seulement les lobules, mais les acini et les îlots de Langerhans. Ceux-ci sont très volumineux et abondants. Augmentation du tissu graisseux, qui infiltre la glande jusqu'à son centre; il semble que le pancréas ait subi une transformation graisseuse partielle. — Les cellules glandulaires se colorent bien; un certain nombre présentent de l'infiltration graisseuse: les coupes de la queue contiennent un nodule, où l'on ne reconnaît aucun élément cellulaire, et qui se colore difficilement; ce nodule caséeux est entouré d'un tissu conjonctif, qui le sépare en un point d'un îlot de Langerhans; on n'a pu y déceler de bacilles de Koch.

OBS. II. — Perjo., 56 ans, ciseleur. Tuberculeux pulmonaire depuis deux ans. Péritonite tuberculeuse ayant évolué en trois mois.

AUTOPSIE. — *Ascite* légèrement hémorrhagique (10 litres). *Rate*, 450 grammes; périsplénite. *Foie* 1 400 grammes, déformé, granuleux, jaunâtre. *Pancréas* ferme, semble diminué de volume, noyé dans une atmosphère graisseuse. *Épiploïte*, granulations sur le péritoine. Caver-

nes pulmonaires aux sommets, infiltration bronchopneumonique diffuse.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Foie.* Pas d'épaississement de la capsule. Architecture conservée. Sclérose porte notable (infiltration embryonnaire, néocanalicules). Pas de tubercules, ni de cellules géantes, pas de bacilles de Koch. Légère infiltration graisseuse diffuse; pigment ocre à la périphérie des lobules. En quelques points, les travées des lobules se transforment en acini biliaires. *Pancréas.* Sclérose notable : 1° autour des canaux excréteurs et des vaisseaux; 2° sclérose lobulaire et acineuse. En certains points, des cellules sont en bon état de conservation, ou atteintes de dégénérescence graisseuse; en d'autres, plus nombreuses, elles sont petites, nécrosées, leur noyau se colore mal ou ne se teint pas; elles ont perdu leur ordination. Les îlots de Langerhans sont plus nombreux et plus volumineux que normalement.

OBS. III. — Gond, 21 ans, couturière. Pleurésie droite à tendance hémorrhagique, à épanchement récidivant, s'accompagnant d'une ascite légère. Évolution suraiguë, fébrile, en trois mois.

AUTOPSIE. — *Poumons.* Lésions tuberculeuses très discrètes. Grosses lésions de la plèvre droite, épaissie, cloisonnée; l'épanchement abondant avait ratatiné le poumon. *Foie.* 2^{kg},300, jaune ocre, gras. *Pancréas :* semble normal. *Péritoine :* gâteau épiploïque. Tubercules sur le péritoine viscéral, en particulier au-devant du pancréas.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Foie.* Épaississement capsulaire léger avec infiltration embryonnaire. Dégénérescence graisseuse totale du foie, qu'on ne reconnaît que par la persistance des espaces portes. Quelques cellules hépatiques entourent seulement les vaisseaux; mais leurs noyaux sont partout colorables. Infiltration embryonnaire portale, sans vrais tubercules; dans un point, un nodule est légèrement caséeux. Le Ziehl ne décèle pas de bacilles. *Pancréas.* Pas de sclérose. Architecture normale. Les cellules se colorent bien; mais, par points, il existe de l'infiltration graisseuse; pas d'augmentation des îlots de Langerhans. Dans un point, on trouve un nodule sans structure, caséeux, où l'hématéine décèle quelques noyaux. A la périphérie, existe une cellule géante, mais il n'y a point de cellules embryonnaires. C'est la glande même, dont les cellules sont très modifiées, qui entoure ce nodule. La coloration au Ziehl montre des bacilles très nets dans ce noyau. De semblables nodules, dont l'existence est seulement décelée par le microscope se rencontrent, assez nombreux, en différents points de la glande.

L'étude de ces trois cas de tuberculose péritonéale nous permit de constater, dans deux d'entre eux, même macroscopiquement, des lésions de tuberculose pancréatique.

Ces lésions présentent entre elles de grandes différences

d'aspect que la différence d'évolution clinique nous paraît suffire à expliquer.

Dans le premier cas, où il s'agit d'une tuberculose péritonéale à évolution lente survenue chez un alcoolique, on trouve une sclérose intense pancréatico-hépatique ; les deux organes ont subi une dégénérescence graisseuse analogue, et présentent des lésions spécifiques de tuberculose. Le deuxième fait concerne une femme qui mourut en trois mois de tuberculose pleuro-péritonéale subaiguë. A l'autopsie, on trouva un gros foie extrêmement gras, nullement scléreux, présentant des nodules infectieux portes sans vrais tubercules; le pancréas n'était pas envahi davantage par la sclérose, il semblait peu malade; il renfermait seulement un nodule caséeux où l'on décela facilement le bacille de Koch. Dans notre troisième fait, il s'agit d'un malade atteint depuis deux ans de tuberculose pulmonaire, qui succomba d'une péritonite de même nature, à symptomatologie effacée; à l'autopsie, on trouva un foie granuleux semblable au foie cirrhotique de Laënnec, et un pancréas scléreux tout infiltré de graisse; les lésions spécifiques péritonéales n'avaient pas retenti sur le pancréas, et l'on ne trouva aucun nodule tuberculeux.

En somme, il s'agit dans 2 cas de péritonites tuberculeuses chroniques ayant déterminé des lésions pancréatico-hépatiques intenses ; l'imprégnation toxinique a produit une sclérose notable ainsi que la dégénérescence graisseuse ; mais dans un cas, à ces altérations banales s'ajoute dans les deux organes la signature du processus, c'est-à-dire des nodules tuberculeux qui manquent dans le second. La raison de cette différence n'apparaît pas de façon certaine.

Il semble cependant logique d'invoquer ce fait, que la tuberculose péritonéale est primitive dans un cas, tandis qu'elle termine dans l'autre une vieille tuberculose pulmonaire ; et nous verrons que dans cette localisation l'infection bacillaire peut réaliser parfois de semblables lésions ; le pancréas a donc pu être atteint de sclérose avant la réalisation de la péritonite, et les grandes altérations scléreuses bacillaires de la glande être un obstacle à la production de lésions

spécifiques. En tout cas, la péritonite jouerait un rôle important dans la genèse de la tuberculose pancréatique.

GRANULIE

Obs. IV. — Loul., 17 ans. Tumeur blanche datant de dix ans. Meurt en un mois de granulie; succombe au cours d'une grosse hémorrhagie intestinale, produite par une petite ulcération cæcale.

Autopsie. — Semis tuberculeux intestinal. *Rate :* 250 grammes. *Foie :* 1 750 grammes, d'aspect graisseux, exsangue. *Pancréas :* d'aspect normal.

Examen microscopique. — *Foie.* Infiltration embryonnaire porte, avec nodules caséeux et cellules géantes nombreuses, où l'on peut déceler quelques bacilles. La topographie de l'organe est difficile à retrouver. Dislocation de la travée. Cellules irrégulières, les unes petites, les autres grosses; parmi elles, beaucoup sont infiltrées de graisse ou de pigment ocre. *Pancréas.* Pas de sclérose intralobaire; sclérose ancienne diffuse. Dans beaucoup d'acini, les cellules sont petites, ont perdu leur ordination; le noyau se colore mal par places. Sur une coupe, on remarque deux nodules subissant la transformation caséeuse, mais où l'on retrouve, perdant sa structure, le parenchyme glandulaire; autour d'eux les cellules se colorent bien. On n'a pu y déceler de bacilles.

Obs. V. — Dru, Marie, 22 ans. Granulie ayant évolué en quinze jours chez une femme alcoolique, qui présentait un gros foie dur, lisse, et de l'ictère.

Autopsie. — *Foie* gros, blanc, dur, 2 825 grammes. *Rate,* 250 grammes. Pancréas à aspect normal. *Poumons.* Granulations miliaires, grisâtres, disséminées dans toute l'étendue de l'organe.

Examen microscopique. — *Foie.* Architecture normale méconnaissable. On ne retrouve ni les lobules, ni les travées. Infiltration embryonnaire des espaces portes, où l'on ne retrouve plus les organes. Nodules embryonnaires, parfois presque caséeux, mais sans cellules géantes, où l'on ne décèle pas de bacilles. Les gros vaisseaux et les canaux biliaires sont entourés d'un tissu de sclérose assez net. Néocanalicules biliaires. Les cellules sont dissociées par une sclérose fine, presque monocellulaire, souvent plusieurs cellules sont entourées par des fibrilles conjonctives, qui forment un nombre considérable d'acini biliaires. Pas d'adénome vrai. Infiltration graisseuse, diffuse, légère. *Pancréas :* pas de sclérose interlobulaire; mais tout le squelette conjonctif de l'organe est plus marqué que normalement. Par points, les cellules sont hypertrophiées; mais, en général, elles sont très petites, augmentées de nombre, dissociées, disséminées, et atteintes de nécrose, se colorant mal. Pas de bacilles.

Dans ces deux cas de granulie, on trouve de grosses altérations des deux glandes, qui présentent des lésions cellulaires et de la sclérose acineuse, par laquelle tout le squelette conjonctif de la glande est mis en évidence. Dans le foie on décèle de nombreux nodules embryonnaires, caséeux ou non, qui dans un cas renferment des bacilles. Dans le pancréas, ces nodules sont absents, mais son acinus a subi dans l'observation IV une transformation caséeuse, don malgré l'absence du microorganisme, et même de cellules géantes, nous n'hésitons pas à attribuer la production au bacille de Koch. Les lésions sont d'ailleurs de même ordre dans les deux parenchymes.

TUBERCULOSE PULMONAIRE AIGUE

Obs. VI. — Aug., 17 ans, Meurt en six semaines de *phthisie aiguë*.

Autopsie. — Poumons farcis complètement de fines granulations grisâtres; tout le lobe droit inférieur forme un bloc de pneumonie caséeuse. Le foie (1 700 grammes) renferme un kyste hydatique, le pancréas est ferme et blanchâtre.

Examen microscopique. — *Foie*. Architecture normale. Sclérose adulte porte; néocanalicules biliaires. Congestion périportale. Dans quelques points infiltrations embryonnaires, avec un nodule caséeux et cellules géantes; pas de bacilles. Infiltration graisseuse périportale très discrète. Epaississement léger de la capsule de Glisson. Cellules hépatiques saines. *Pancréas*. Très congestionné. Un peu de sclérose péricanaliculaire et vasculaire. Pas de sclérose lobulaire. Cellules en bon état. Pas de bacilles.

Obs. VII. — Tes., 39 ans. Atteint d'atrophie myopathique depuis l'âge de 20 ans; entre à l'hôpital pour des hémoptysies et des troubles pulmonaires survenus brusquement. Succombe en un mois et demi de tuberculose broncho-pneumonique diffuse non ulcéreuse, très fébrile.

Autopsie. — Le *foie*, jaunâtre, pèse 1 620 grammes; le pancréas est d'aspect normal.

Examen microscopique. — On ne décèle dans le foie qu'un peu de congestion tant dans le système-porte que dans les veines sus-hépatiques et une très discrète infiltration graisseuse. Quant au pancréas, il semble tout à fait sain.

Obs. VIII. — Del., 25 ans, cordonnier. Tuberculose pulmonaire à marche rapide, survenue pendant une période grippale et ayant affecté

la forme broncho-pneumonique. Fièvre élevée et irrégulière. Une hémoptysie au bout de deux mois. Durée trois mois.

Autopsie. — Infiltration diffuse de granulations jaunes dans les poumons; noyaux nombreux de broncho-pneumonie caséeuse; pas de cavernes. *Foie :* 1 900 grammes, d'aspect muscade. *Cœur :* épanchement citrin péricardique, avec dépoli de la séreuse viscérale. *Pancréas*, macroscopiquement normal.

Examen microscopique. — *Foie.* Infiltration graisseuse diffuse, assez notable. Congestion sus-hépatique considérable. Très nombreux tubercules caséeux avec cellules géantes; en quelques points, les cellules hépatiques entrent dans la constitution du tubercule, en devenant caséeuses à la périphérie du nodule. On a pu déceler deux bacilles de Koch par le Ziehl. *Pancréas :* architecture normale; pas de sclérose. En quelques points, prolifération cellulaire notable dans l'acinus, qui rend cette formation méconnaissable; les cellules sont petites, constituées uniquement par un gros noyau très colorable; il y a là un processus analogue à celui de l'hépatite parenchymateuse. Ziehl négatif.

Les lésions glandulaires, d'après ces 3 cas de phthisie aiguë sont tantôt minimes, et tantôt plus intenses. Dans les 2 premiers cas, à évolution rapide (deux mois), le foie, légèrement hypertrophié, est simplement congestionné, et ses cellules ne sont atteintes que d'une légère dégénérescence graisseuse; le pancréas semble à peu près normal. Dans le troisième cas, on trouve dans le foie, outre une congestion et une dégénérescence graisseuse plus notable, des tubercules caséeux ou embryonnaires, où le bacille de Koch peut être décelé; le pancréas présente une prolifération cellulaire intense, modifiant l'aspect normal; l'organe est atteint d'une véritable pancréatite parenchymateuse; c'est là une lésion sur laquelle on n'a pas encore attiré l'attention et que nous avons rencontrée plusieurs fois dans nos examens histologiques.

PHTHISIE PULMONAIRE ULCÉREUSE SUBAIGUE (PHTHISIE GALOPANTE).

Obs. IX. — Cad..., 38 ans, peintre. Abcès froids multiples à l'âge de 30 ans. Tousse depuis un an, est très malade depuis un mois. Infiltration diffuse des poumons avec désintégration des sommets. Gros foie. Meurt dans une crise dyspnéique, quinze jours après son entrée à l'hôpital.

Autopsie. — Infiltration diffuse des poumons, sans noyaux caséeux; cavernes aux sommets. Un tubercule dans le rein droit. Deux ulcérations bacillaires dans l'intestin. *Foie* : 2 300 grammes, jaunâtre, ferme. Pancréas d'aspect normal.

Examen microscopique. — Les lésions du *foie* sont discrètes : infiltration embryonnaire porte, sans tubercules vrais. Architecture normale du lobule conservée. La majeure partie des cellules se colorent bien; mais infiltration graisseuse à la périphérie du lobule. Dans le *pancréas*, on ne constate pas de sclérose, mais les cellules sont très altérées, peut-être artificiellement. Elles sont très irrégulières de forme, de volume, et se colorent de façon uniforme, et leur noyau est peu distinct. Pas de tubercules.

Obs. X. — Sans, 53 ans, bâcheur, a toujours été bien portant jusqu'il y a cinq mois où, à la suite d'une chute dans l'eau, il s'est mis à tousser et a maigri de trente-cinq livres. Grosses lésions tuberculeuses pulmonaires et laryngées. Le malade souffre beaucoup d'une large ulcération tuberculeuse de la langue. Meurt un mois après son entrée à l'hôpital d'une hémoptysie.

Autopsie. — Une énorme caverne au sommet droit, plusieurs petites à gauche; granulations dans le reste du parenchyme. *Foie* petit, à surface granuleuse, 1 300 grammes. Pancréas d'aspect normal.

Examen microscopique. — *Foie*. Dégénérescence graisseuse diffuse, assez intense; sclérose porte, pas de congestion. Tubercules sous l'aspect de nodules embryonnaires, situés au voisinage des espaces portes; pas de cellules géantes. Un nodule est caséeux. La cellule hépatique se colore bien. *Pancréas :* semble de tout point normal.

On ne décèle pas de bacilles dans le foie ni dans le pancréas; ils sont au contraire prodigieusement nombreux dans l'ulcération linguale.

Obs. XI. — Ren. Marie, 39 ans. Phthisie ulcéreuse pulmonaire et laryngée ayant évolué en six mois.

Autopsie. — Infiltration diffuse des poumons avec cavernes aux deux sommets. Adhérences pleurales, surtout au sommet droit; une petite quantité de liquide dans les plèvres. Le péritoine présente quelques granulations au niveau de l'intestin, l'épiploon est adhérent, pas d'ascite. *Foie* : 1 620 grammes, légèrement muscade. *Pancréas* d'aspect normal.

Examen microscopique. — L'architecture normale du *foie* n'est plus reconnaissable : on trouve une sclérose vasculaire porte marquée, avec infiltration embryonnaire des espaces, et nombreux nodules, caséeux ou non, contenant des cellules géantes. Congestion péri-sus-hépatique détruisant le lobule, et ayant suscité un début de sclérose. Dégénérescence graisseuse cellulaire périportale. *Pancréas :* pas de sclérose, ni d'altérations cellulaires; on note seulement une congestion

de l'organe. Le Ziehl ne décèle de bacilles ni dans le foie ni dans le pancréas.

Obs. XII. — Nie, peintre, 32 ans. Pleurésie droite il y a cinq mois, suivie bientôt d'hémoptysies et d'amaigrissement. Tuberculose pulmonaire avec température très élevée et fièvre irrégulière, mais continue. Grande dyspnée. Albumine. Bruit de galop.

Autopsie. — Grosses lésions tuberculeuses des deux poumons. Cavernes au sommet gauche. *Foie :* 2200 grammes, gras, avec aspect muscade. Pancréas, d'aspect normal.

Examen microscopique. — *Foie.* Les coupes sont celles d'un foie interverti cardiaque. Sclérose porte légère. Congestion intense périsus-hépatique, détruisant le lobule; infiltration graisseuse, sauf autour de l'espace porte, où les cellules sont épargnées. Pas d'infiltration embryonnaire ni de tubercules. *Pancréas :* pas de sclérose. Sauf en quelques points, où la structure acineuse a disparu, les lobules sont reconnaissables. Les cellules sont alors irrégulières, petites, à noyau très coloré, et protoplasma uniformément rose; certaines n'ont pas de noyau, quelques-unes en renferment plusieurs. Ziehl négatif.

Obs. XIII. — Blond., cocher, 35 ans, a une tuberculose pulmonaire, dont le début remonte à trois mois. Entre à l'hôpital pour des hémoptysies intenses, s'accompagnant de fièvre, de purpura, d'épistaxis et de mélæna. Ce purpura terminal est dû à une septicémie staphylococcique, survenue chez un tuberculeux alcoolique.

Autopsie. — Cavernes pulmonaires. *Foie :* 1 700 grammes, jaunâtre. *Pancréas,* d'aspect normal.

Examen microscopique. — *Foie.* Architecture hépatique normale. Dégénérescence graisseuse, irrégulière, très discrète. Congestion sushépatique. Un peu d'infiltration embryonnaire porte, sans nodules tuberculeux. *Pancréas :* paraît complètement normal. Ziehl négatif.

Obs. XIV. — And., 53 ans, homme de peine. Tuberculose fébrile et hémoptoique, ayant évolué en quatre mois.

Autopsie. — Cavernes multiples, volumineuses, dans la totalité du poumon droit. Le poumon gauche est infiltré complètement de granulations jaunâtres, plus ou moins confluentes. *Foie :* 1 575 grammes, blanc, gras. *Pancréas :* 100 grammes, blanc, plus ferme.

Examen microscopique. — *Foie.* Dégénérescence graisseuse intense, diffuse, à prédominance toutefois sus-hépatique. Pas de sclérose; pas d'infiltration embryonnaire ni de nodules portes. Les cellules hépatiques qui persistent sont hypertrophiées et se colorent bien. *Pancréas :* pas de sclérose. Les cellules se colorent bien et semblent normales. Ziehl négatif.

Obs. XV. — Guil., 17 ans. Il s'agit d'un cas de phthisie galopante

chez une héréditaire tuberculeuse; l'évolution de ce cas se fit en cinq mois avec grande fièvre irrégulière, subcontinue, et amaigrissement extrême.

AUTOPSIE. — Les deux poumons sont complètement infiltrés de granulations tuberculeuses plus ou moins confluentes; au sommet gauche, caverne de la grosseur du poing; à droite, cavernes multiples au sommet. *Cœur* petit. *Foie :* 1 450 grammes. Présente quelques tubercules à sa surface; à la coupe, aspect muscade. *Pancréas*, d'aspect normal. Quelques granulations péritonéales.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Foie.* Infiltration graisseuse notable, qui rend plus manifestes les contours du lobule de Kiernan. Nodules portes, embryonnaires, ou caséeux avec cellules géantes. Pas de sclérose, pas de congestion des capillaires. La majeure partie des cellules hépatiques se colorent bien. Ziehl négatif. *Pancréas.* Un peu de sclérose autour des canaux excréteurs et des vaisseaux. Pas de sclérose lobaire ou acineuse. Cellules glandulaires saines.

Les cas que nous rassemblons sous la dénomination de tuberculose pulmonaire ulcéreuse à marche rapide concernent des individus atteints de phthisie galopante. L'évolution de l'affection se fit en un temps variant de deux à six mois : ce sont des formes fébriles, apparues spontanément ou à la suite d'une tuberculose locale plus ou moins ancienne (abcès froids, pleurésie, etc.); la mort survint, soit par cachexie, soit, plus souvent, par un accident brusque : hémoptysie, crise de suffocation, une infection surajoutée se manifestant sous la forme clinique d'un purpura hémorrhagique. Dans tous ces cas, nous avons trouvé de façon constante des lésions du foie, qui, macroscopiquement de volume normal ou subnormal, était jaune pâle, ou d'aspect muscade sur fond jaune, comme certains foies cardiaques. A l'examen histologique, tous ces foies étaient atteints de dégénérescence graisseuse, tantôt intense, tantôt peu marquée. Dans cinq cas sur sept, il existait une infiltration embryonnaire de l'espace porte, s'accompagnant ou non de cellules géantes, et les nodules caséeux y étaient tantôt présents, tantôt absents. Dans trois de ces sept cas, enfin, on notait une congestion vasculaire intense, à point de départ sus-hépatique, qui même, dans un cas, avait disloqué l'architecture normale du lobule, et réalisé un foie interverti cardiaque. C'est là une lésion fréquente sur laquelle nous aurons à revenir.

Les altérations pancréatiques ne sont guère comparables à celles du foie. Dans un seul cas, on pouvait noter une congestion marquée des capillaires intra-acineux, congestion analogue, mais plus faible que celle présentée par le foie; dans un autre, il y avait des altérations cellulaires notables ; enfin, il existait une sclérose assez légère, mais indéniable, autour des gros vaissseaux et des canaux sécréteurs, sclérose interlobulaire. Mais ces lésions étaient, somme toute, minimes; une seule fois, les cellules étaient très altérées; cinq fois sur sept la glande pouvait être considérée comme normale, bien que les conditions matérielles où l'on pratique les autopsies ne soient jamais des plus favorables pour l'étude microscopique. On peut donc opposer aux lésions constantes du foie, dans la phthisie galopante, l'absence ordinaire des altérations pancréatiques. Voyons comment ces viscères se comportent dans les formes plus lentes de tuberculose pulmonaire chronique.

TUBERCULOSE PULMONAIRE ULCÉREUSE CHRONIQUE

Obs. XVI. — Lef., 31 ans, porteur aux Halles. Pleurésie droite il y a trois ans, ponctionnée. Tuberculose pulmonaire depuis 2 ans. Depuis un mois, grosse ulcération linguale tuberculeuse, qui gêne beaucoup l'alimentation. Alcoolisme. Meurt deux mois après son entrée à l'hôpital.

Autopsie. — Cavernes multiples aux deux sommets; nodules broncho-pneumoniques tuberculeux aux bases. Dilatation du cœur droit. *Foie :* 1 870 grammes; légère périhépatite; gras et blanc, avec un aspect muscade dû à la congestion terminale. *Pancréas :* 120 grammes, d'aspect normal.

Examen microscopique. — *Foie.* Congestion sus-hépatique marquée. Grosse sclérose portale, néocanalicules biliaires. Nombreux tubercules, les uns caséeux, les autres embryonnaires, avec ou sans cellules géantes. Cellules bien conservées, pas de dégénérescence graisseuse; mais en de nombreux points hépatite parenchymateuse. Ziehl négatif. *Pancréas :* architecture normale, pas de sclérose. Par places, les cellules glandulaires semblent normales; ailleurs, elles sont atteintes de dégénérescence granulo-graisseuse; par places, enfin, elles sont augmentées de nombre, plus petites, plus colorables que d'ordinaire. En quelques points, certaines ont un contour peu net, et se colorent mal avec un noyau peu visible. Ziehl négatif.

Obs. XVII. — Duse., 57 ans, ménagère. Tuberculose pulmonaire

depuis un an. Présente sur les jambes une très ancienne éruption crustacée, que la biopsie montre tuberculeuse. Meurt cachectique quatre mois après son entrée.

Autopsie. — *Poumons :* on trouve des cavernes dans tout le lobe supérieur droit. Noyaux broncho-pneumoniques tuberculeux, discrets dans le poumon gauche, abondants dans le poumon droit. *Foie :* 1 300 grammes, blanc, périhépatite. Pancréas petit, gras ; cœur petit.

Examen microscopique. — *Foie :* capsule épaissie ; dégénérescence graisseuse marquée, diffuse, prédominant au centre des lobules; congestion porte. Les espaces portes sont le siège d'une infiltration embryonnaire, sans vrais nodules tuberculeux; néocanalicules biliaires abondants. *Pancréas :* la charpente conjonctive de l'organe est plus marquée que normalement dans l'intérieur des lobules. Les organes excréteurs et les vaisseaux sont des centres de sclérose. En outre, les cellules se colorent mal, avec noyaux peu visibles; elles semblent moins granuleuses que normalement.

Obs. XVIII. — Gursp., 58 ans, ménagère. Femme atteinte de tuberculose pulmonaire depuis plus d'un an. Succombe après un séjour de huit mois à l'hôpital.

Autopsie. — Cavernes et infiltration tuberculeuse diffuse des deux poumons. *Foie :* 1 400 grammes, sclérosé, dur, petit, jaune, vésicule rétractée, contient du pus et un calcul de cholestérine. *Pancréas :* d'aspect normal.

Examen microscopique. — *Foie :* Sclérose adulte porte, autour des organes de l'espace. Dégénérescence graisseuse importante périportale. Congestion sus-hépatique. Infiltration pigmentaire. Peu de cellules restent saines. Pas de vrais tubercules. *Pancréas :* sclérose marquée autour des vaisseaux et des canaux excréteurs. Infiltration graisseuse du pancréas. Outre la grosse sclérose, sclérose intra-alvéolaire et acineuse. Les îlots de Langerhans ne sont pas très marqués. Les cellules acineuses sont petites, irrégulières, uniformément colorées.

Obs. XIX. — Lug., 62 ans, terrassier. Ne s'est jamais remis d'une bronchite survenue, il y a deux ans. Éthylisme. Tuberculose pulmonaire, qui a entraîné un amaigrissement de 35 livres, au moment où il entre à l'hôpital. Meurt au bout de quinze jours.

Autopsie. — Beaucoup d'adhérences pulmonaires; un peu de liquide dans la plèvre gauche. *Foie :* 1 100 grammes, un peu congestionné. *Pancréas* d'aspect normal.

Examen microscopique. — *Foie*: sclérose porte au début, avec néocanalicules biliaires; congestion sus-hépatique. Architecture lobulaire normale; les cellules sont saines, sauf dans les points congestionnés; pas de dégénérescence graisseuse. *Pancréas :* sclérose péricanaliculaire et vasculaire; la charpente conjonctive glandulaire est

mieux dessinée. En de nombreux points, on ne reconnaît plus la texture normale de l'organe; les cellules ont perdu leur ordination; elles sont plus petites, se colorent mal, leur noyau est peu ou pas visible. Ziehl négatif.

Obs. XX. — Dus., 46 ans, menuisier. Tuberculose pulmonaire, ayant débuté il y a quinze mois par une bronchite traînante. Alcoolisme.

Autopsie. — Infiltration tuberculeuse diffuse des poumons; cavernes multiples aux deux sommets. *Foie :* 2030 grammes. Présente l'aspect muscade, renferme beaucoup de sang; plaques jaunâtres décolorées à la surface. La vésicule renferme une bile noirâtre, contenant beaucoup de boue biliaire. *Pancréas :* très blanc et très ferme. *Capsules surrénales* volumineuses, avec un noyau caséeux dans celle de droite. Dilatation du cœur droit, dont l'auricule est remplie de caillots.

Examen microscopique. — *Foie :* sclérose porte légère; dégénérescence graisseuse diffuse; grosse congestion sushépatique, qui détruit et intervertit le lobule. Les cellules se colorent mal par places, mais leur noyau est conservé. *Pancréas :* sclérose péricanaliculaire et vasculaire. La charpente de l'organe est mieux dessinée; sclérose acineuse. Cellules en général saines; mais par places, cellules irrégulières, petites, qui se colorent mal. Ziehl négatif.

Obs. XXI. — Heur., 48 ans, cocher. Tuberculose pulmonaire chronique, ayant évolué en un an. Mort par asphyxie progressive.

Autopsie. — *Poumons* très adhérents. Un peu de liquide dans la plèvre droite. Grosse caverne au sommet gauche. *Foie :* 1 630 grammes, aspect muscade à la coupe; bile noire. *Pancréas :* 110 grammes, d'aspect normal.

Examen microscopique. — *Foie :* Les coupes sont celles d'un foie cardiaque interverti; congestion intense péri-sushépatique détruisant le obule. Sclérose porte légère; les cellules périportales sont seules conservées. Pas de dégénérescence graisseuse, d'infiltration embryonnaire, de tubercule. Ziehl négatif. *Pancréas :* Tout le squelette conjonctif de l'organe est augmenté; on retrouve les lobules, mais les acini sont mieux séparés les uns des autres que normalement. Vaisseaux normaux. Cellules saines par places; par places, les cellules glandulaires sont irrégulières, plus petites, à coloration uniforme; leur noyau a disparu, les cellules sont augmentées de nombre en quelques endroits. Par places, elles sont atteintes de dégénérescence graisseuse. Ziehl négatif.

Obs. XXII. — G., 30 ans, peintre. Tuberculose pulmonaire ulcéreuse, ayant évolué sans fièvre pendant longtemps, et remontant à trois ans.

Autopsie. — *Poumons :* infiltration discrète des bases pulmonaires; cavernes aux deux sommets. *Foie :* 2 220 grammes, dur, jaunâtre. *Pancréas :* 85 grammes, d'aspect normal. Cœur dilaté.

Examen microscopique. — *Foie :* congestion périsushépatique détruisant le lobule à sa périphérie. Infiltration embryonnaire discrète .porte; pas de nodules tuberculeux. Cellules hépatiques normales. *Pancréas :* pas de sclérose. Grosses altérations cellulaires; les cellules sont petites, irrégulières, augmentées de nombre, avec ou sans noyau décelable, remplissant les acini. Dégénérescence graisseuse intense par places.

Obs. XXIII. —, Aug., 62 ans, homme de peine. Tuberculose pulmonaire à allures torpides. Carie costale depuis vingt ans. Alcoolisme. Artério-sclérose.

Autopsie. — Poumons adhérents avec nodules tuberculeux diffus. Une caverne au sommet droit. *Foie :* 1 750 grammes, un peu dur, jaunâtre. Rien au péritoine. *Pancréas :* d'aspect normal.

Examen microscopique. — *Foie:* Architecture normale. Cellules hépatiques normales; pas de dégénérescence graisseuse. Notable infiltration embryonnaire des espaces portes, avec néocanalicules biliaires; pas de nodules tuberculeux nets. Congestion porte. *Pancréas :* Sclérose péricanaliculaire et périvasculaire. sclérose intralobaire; la sclérose acineuse n'existe que par places. Les cellules se colorent bien et semblent normales. Forte augmentation de nombre et de volume des îlots de Langerhans, dont les cellules se colorent vivement. Pas de bacilles décelables dans le foie ou dans le pancréas.

Obs. XXIV. — Rad., 31 ans, ménagère. Tuberculose pulmonaire ayant évolué en treize mois. Fièvre hectique.

Autopsie. — Adhérences pulmonaires considérables. Cavernes aux deux sommets; emphysème au bord antérieur du poumon droit. *Foie :* 1 465 grammes, d'aspect muscade à la coupe. *Pancréas:* semble normal. Semis discret de granulations sur le péritoine.

Examen microscopique. — *Foie :* infiltration graisseuse discrète. Grosse congestion péri-sushépatique. Sclérose porte légère. Les cellules qui persistent se colorent normalement. *Pancréas :* semble normal. Ziehl négatif.

Obs. XXV. — Hue., 38 ans, camionneur. Tuberculose pulmonaire ayant duré environ dix-huit mois. Alcoolisme.

Autopsie. — *Poumons :* infiltration totale des deux poumons; grandes cavernes aux deux sommets. *Foie :* 2 100 grammes, très blanc, gras. *Pancréas :* semble normal.

Examen microscopique. — *Foie :* capsule augmentée d'épaisseur. Sclérose embryonnaire de l'espace porte avec néocanalicules biliaires. Dégénérescence graisseuse diffuse, d'intensité moyenne, sans prédominance topographique. Hépatite parenchymateuse marquée par points. Pas de nodules tuberculeux nets. Ziehl négatif. *Pancréas :* la sclérose de l'organe est notable, mais seulement dans l'intérieur du lobule;

le tissu conjonctif non seulement dessine l'acinus, mais le dissèque; c'est une cirrhose monocellulaire. Par places, les cellules sont augmentées de nombre, petites, avec un noyau très net; ailleurs le noyau ne se colore plus. Ziehl négatif.

Si nous résumons les observations précédentes, nous voyons qu'elles concernent toutes des cas de tuberculose pulmonaire chronique, simple généralement, associée quelquefois à des lésions tuberculeuses d'autres organes; les lésions du poumon sc montrèrent d'ordinaire les premières; dans quelques cas, elles succédèrent à des tuberculoses locales; l'évolution de l'affection se fit habituellement dans une période de temps oscillant entre un ou trois ans.

A l'autopsie de ces malades, nous avons trouvé, comme dans la classe précédente, de constantes lésions du foie. Le volume de la glande est subnormal, parfois un peu diminué, plus souvent légèrement accru. C'est souvent la congestion vasculaire qui est cause de l'augmentation du poids de l'organe. L'aspect est le même que dans la classe précédente: le foie est tantôt pâle, un peu mou, et d'apparence graisseuse; tantôt il a l'apparence d'un foie cardiaque (4 fois sur 10); dans deux cas, on a noté de la périhépatite, avec épaississement de la capsule. Au microscope, le foie présente toujours des lésions, d'importance variable d'ailleurs. Six fois, la dégénérescence graisseuse du foie est suffisamment marquée pour attirer l'attention; elle s'accompagne souvent d'autres dégénérescences, dans un cas d'infiltration pigmentaire intense, dans un autre, de dégénérescence hyaline des cellules, qui sont peu colorables. La topographie de cette infiltration graisseuse est variable; tantôt diffuse, tantôt prédominante à la périphérie du lobule, elle a parfois son maximum d'intensité vers le centre, sans être jamais strictement systématique. L'hépatite parenchymateuse était manifeste dans deux cas.

La fréquence de la congestion du foie est très grande. Dans sept cas, nous la trouvons notée à l'examen microscopique, tandis qu'à l'autopsie nous n'avons constaté que quatre fois l'existence nette d'un foie cardiaque. C'est dire que tantôt on trouve une congestion vasculaire limitée au

pourtour des veines sus-hépatiques et, tantôt, un véritable foie interverti cardiaque, dont les lésions s'associent à d'autres altérations banales ou spécifiques. La présence des tubercules est notée six fois. Peut-être trouve-t-on un peu moins souvent des tubercules vrais, caséeux, des cellules géantes, que dans la classe précédente; les nodules embryonnaires ont souvent une tendance à la sclérose, et, dans quelques cas, la sclérose adulte se trouve signalée. Vu la double tendance du tubercule, néoplasie fibro-caséeuse, on comprend que, dans les formes lentes, les nodules évoluent vers la sclérose, qui représente peut-être un processus spontané de guérison. Nous n'avons jamais pu déceler de bacille de Koch au sein de ces nodules.

Tandis que le pancréas était le plus souvent normal dans les cas de tuberculose à marche rapide, nous le trouvons ici le plus souvent porteur de lésions notables. Sept fois sur dix, la sclérose est notée, tantôt intense, tantôt plus discrète, généralisée, ou avec une tendance à se localiser.

La topographie de la sclérose est, du reste, variable. Elle peut se localiser autour des canaux excréteurs et des vaisseaux dans le tissu interlobaire et exister seule, ou s'allier à de la sclérose intraglandulaire. Le développement du tissu conjonctif peut envahir le lobule, parfois même dessiner l'acinus. La plupart du temps, ces multiples localisations s'observent en proportions diverses suivant les points; tout le squelette conjonctif de l'organe est augmenté, plus manifeste infiniment qu'à l'état normal. Dans un cas, non seulement existait une sclérose acineuse, mais l'acinus même était envahi par la sclérose, qui était en quelque sorte monocellulaire. Il y avait là une modalité de sclérose analogue à celle qu'on a signalée dans certains foies syphilitiques ou tuberculeux. Dans deux de ces cas, nous avons noté l'augmentation de nombre et l'hypertrophie des îlots de Langerhaus, que la sclérose dessine et rend beaucoup plus manifestes que normalement. C'est là une lésion assez fréquente dans les scléroses pancréatiques : les cellules de ces îlots se colorent brutalement et semblent plus volumineuses que d'ordinaire.

Dans le cas de Grosp (obs. XVIII), où la sclérose pancréatique s'accompagnait de lésions scléreuses intenses du foie, et où des lésions cellulaires notables existaient dans les deux organes, le pancréas était envahi par une notable infiltration graisseuse interstitielle; cette infiltration graisseuse d'origine périphérique, était aussi très marquée dans le cas de Pier (obs. I). Il nous semble nécessaire de classer un peu à part cette observation XVIII, l'existence d'une lithiase biliaire ayant nécessairement dû contribuer à la réalisation de ces lésions.

Le parenchyme glandulaire n'est pas resté indifférent : dans neuf cas, on constate des altérations cellulaires; une seule fois, le pancréas est noté comme normal. Par conséquent les lésions cellulaires, qui accompagnent ici le plus souvent la sclérose, peuvent exister seules. Elles sont, d'ailleurs, la plupart du temps, semblables à elles-mêmes. Les cellules se colorent mal avec un noyau moins visible que normalement, ou se teignent en masse sans différenciation; ce sont des lésions de tuméfaction trouble. A un degré plus marqué, les cellules présentent de la dégénérescence granulo-graisseuse. L'ordination glandulaire est perdue; on voit les cellules détachées; leur volume est irrégulier; certaines sont plus grosses que normalement, mais la majorité sont petites et comme fragmentées. Dans deux cas, nous avons trouvé la prolifération cellulaire de la pancréatite parenchymateuse (obs. XVI et XXV).

Les bacilles de Koch n'ont pu être décelés dans aucun de ces cas; nous n'avons d'ailleurs rencontré aucune lésion spécifique de tuberculose dans ces pancréas.

Disons, enfin, que toutes ces lésions, souvent intenses, ne modifient nullement l'aspect macroscopique du pancréas, qui a toujours paru normal à l'autopsie. Tantôt la glande était ferme, tantôt diffluente, de couleur rose ou blanche; et jamais l'on ne peut préjuger de son état réel par les constatations nécropsiques.

II. — ÉTUDE SYNTHÉTIQUE

I. — *Les lésions du foie.*

Le foie des tuberculeux, la tuberculose hépatique, ont fait l'objet de trop de travaux anatomiques ou expérimentaux pour que nous nous étendions sur les lésions que nous avons constatées[1]. Rappelons seulement la constance presque absolue des altérations hépatiques dans les diverses formes de tuberculose pulmonaire, aussi bien dans celles à évolution chronique que dans celles à évolution aiguë. Sur les 25 foies examinés par nous, un ou deux seulement ne présentent que peu de modifications. Parmi les lésions, les unes sont histologiquement spécifiques, ce sont les dégénérescences cellulaires de divers ordres, mais surtout la *dégénérescence graisseuse* presque constante, et les *scléroses* jeunes ou adultes; les autres portant la signature anatomique de la tuberculose: ce sont les *nodules embryonnaires caséeux ou non, avec ou sans cellules géantes.* Encore que la structure du tubercule hépatique soit d'ordinaire typiquement achevée, on sait l'impossibilité habituelle d'y déceler le bacille de Koch; nous n'avons pu en colorer que deux fois, et encore en nombre exceptionnellement faible. Mais « les tubercules les plus tuberculeux sont les moins bacillaires (A. Gilbert) ».

Nous ne voulons insister que sur un point : la fréquence d'une congestion intense sus-hépatique, que nous avons trouvée dans 11 de ces foies, et qui acquérait, dans 6 cas, une telle intensité, que l'organe présentait macroscopiquement, comme un véritable foie cardiaque, l'aspect de la noix muscade, et que l'examen microscopique des coupes y

1. Consulter à ce sujet : Gilbert et Surmont, Tuberculose du foie, *in Tr. de Méd. et de Thér.*, de Brouardel-Gilbert, t. IV. Outre cet article exposant l'état actuel de nos connaissances théoriques, on pourra se reporter aux travaux suivants, cliniques et expérimentaux : Cadiot, Gilbert et Roger (Tuberculose des oiseaux); Hanot et Gilbert (Cirrhose tuberculeuse expérimentale); Gilbert et Girode (Tuberculose hépatique expérimentale); Gilbert et Claude (Des divers types de tuberculose hépatique suivant la voie d'apport du bacille de Koch), etc.

révélait une véritable interversion lobulaire. Nous croyons que cette lésion se réalise dans la période terminale de l'affection, lorsque, par le progrès des lésions pulmonaires, le malade succombe à une asphyxie lente ; on assiste alors à une dilatation des cavités droites du cœur, et la mort survient en un état subasystolique. Nous croyons donc légitime de décrire anatomiquement un *foie congestif*, ou *muscade tuberculeux*, dont la réalisation se manifeste d'ailleurs parfois cliniquement par divers symptômes.

II. — *Les lésions du pancréas.*

Comme pour le foie, il nous semble légitime de décrire et d'envisager séparément les lésions non spécifiques et les lésions spécifiques histologiquement de la tuberculose pancréatique.

a) *Lésions histologiques non spécifiques* — Nous avons déjà insisté sur le peu de valeur des renseignements que fournit l'anatomie macroscopique. On ne saurait attacher d'importance à la consistance ferme ou molle de la glande, à sa couleur rose ou blanc nacré, pour conclure à l'existence ou à l'absence de lésions. Seul, peut renseigner l'examen histologique.

Divers auteurs ont signalé la fréquence de la sclérose dans le pancréas des tuberculeux ; mais personne, jusqu'à ce jour, n'a étudié méthodiquement quelles modifications subissait cette glande dans les diverses formes et localisations de l'infection tuberculeuse.

En réunissant tous nos cas, nous trouvons l'existence de la *sclérose* 13 fois sur 25 ; la condensation conjonctive varie d'ailleurs comme intensité et comme localisation. Mais il est plus intéressant d'étudier les faits en les groupant d'après leur modalité évolutive. Nous constatons alors la cirrhose pancréatique dans 2 de nos 3 cas de péritonite tuberculeuse, dans nos 2 cas de granulie, dans 1 de nos 3 cas de phtisie aiguë, dans 7 de nos 10 cas de tuberculose pulmonaire chronique ; par contre, dans la phtisie ulcéreuse subaiguë, la sclérose ne se montre que dans un seul cas sur 7.

Les lésions cellulaires peuvent se montrer isolément

ou accompagner la sclérose. On trouve des altérations de cette nature dans nos divers cas de tuberculose péritonéale (3 cas), granulie (2 cas) ; dans la tuberculose pulmonaire chronique (9 cas sur 10). Par contre, sur 10 cas de tuberculose pulmonaire ulcéreuse subaiguë, 8 fois le pancréas est noté comme normal. Ainsi donc, la glande a subi l'imprégnation des toxines tuberculeuses 16 fois sur 25 : c'est dire que les altérations cellulaires sont plus fréquentes encore que les réactions conjonctives ; elles marchent d'ailleurs presque toujours simultanément. Quand la sclérose est notable, les cellules sont très malades ; exceptionnellement le parenchyme est atteint, sans que le squelette conjonctif soit augmenté.

Les altérations cellulaires sont en général de la *tuméfaction trouble* des cellules, ou une *transformation granulo-graisseuse*. Les cellules peuvent se fragmenter, présenter un noyau peu colorable, un protoplasma se teintant uniformément. D'autre part, les cellules peuvent se désinsérer de la paroi, tomber dans la cavité acineuse.

L'intensité de ces altérations fait poser la question de savoir si elles ne seraient pas artificielles, étant donnée la facilité avec laquelle la glande peut se digérer; mais la constance du parallélisme des altérations conjonctives et cellulaires plaide contre cette opinion.

Dans quelques cas, nous avons vu un processus de *pancréatite parenchymateuse*. Sur les coupes, au lieu d'apparaître formés par quelques cellules de volume constant et disposées régulièrement autour d'une lumière centrale, les acini se montrent constitués par des cellules petites, très nombreuses, assez régulières, dont le noyau et le protoplasma, se colorent fortement. Ces cellules se tassent souvent les unes contre les autres, et forment ainsi des îlots où l'on ne retrouve plus la structure normale, aeineuse, de la glande.

La topographie de la sclérose est, nous l'avons déjà dit, variable : le plus fréquemment, la condensation conjonctive frappe tout le squelette de l'organe et pénètre même dans l'acinus, c'est la *sclérose diffuse ;* elle peut se localiser au-

tour du lobule, *sclérose périlobulaire*, ou autour de l'acinus, *sclérose périacineuse* ou *intralobulaire;* enfin la sclérose se produit uniquement autour des canaux excréteurs et des gros vaisseaux, c'est la *sclérose péricanaliculaire et vasculaire.* Il peut y avoir également des associations entre ces multiples variétés de cirrhose. Dans deux cas où la prolifération conjonctive était intense, l'organe était envahi par la graisse périphérique; il existait une *péripancréatite graisseuse* analogue à la périnéphrite lipomateuse, qu'on observe dans certains cas de lithiase ou de sclérose rénale. La glande semblait atteinte de cirrhose atrophique également. C'est dans les mêmes cas de sclérose intense que nous avons constaté l'*hypertrophie* et l'*hyperplasie des îlots de Langerhaus.*

Sans vouloir insister plus longtemps sur ce point, nous opposerons l'absence ordinaire de lésions pancréatiques dans la tuberculose pulmonaire ulcéreuse subaiguë (phtisie galopante), à l'existence habituelle de ces mêmes lésions dans la tuberculose pulmonaire chronique. Dans celle-ci, nous n'avons jamais trouvé de tubercules, mais seulement de la sclérose, et des altérations cellulaires diverses, que l'on doit imputer aux toxines tuberculeuses. Dans la granulie généralisée, par contre, nous avons trouvé des lésions comme dans les cas prolongés; mais, ici, l'élément microbien peut, en outre, intervenir directement.

b) *Lésions histologiquement spécifiques.* — Nous n'avons trouvé d'altérations tuberculeuses certaines que dans une circonstance : dans le cours des péritonites tuberculeuses. Mais divers auteurs en ont rencontré dans une seconde condition, au cours de la granulie.

Dans nos 3 cas de péritonite tuberculeuse, les réactions scléreuses et parenchymateuses sont très marquées : deux fois, aux lésions banales s'ajoutent des lésions spécifiques, des tubercules. Dans un cas (obs. I), le pancréas, qui ne semblait pas macroscopiquement très scléreux, renfermait des grains de chènevis jaunâtres, au niveau de la queue. A la coupe, on trouvait des nodules caséeux, qui se coloraient difficilement, et dans lesquels on ne décelait pas de cellules

ni de bacilles de Koch; cependant aucun doute ne s'élève sur la nature de cette production.

Dans l'autre cas (obs. III), le pancréas ne présente aucune sclérose ; mais en un point existe un nodule caséeux, sans structure nette, où l'hématéine décèle quelques noyaux; à la périphérie, on trouve une cellule géante, mais pas de cellules embryonnaires ; les bacilles de Koch sont assez nombreux dans le nodule, qui semble s'être fait au milieu même des acinus.

Dans nos deux cas de granulie, nous n'avons pas trouvé de tubercules pancréatiques vrais, encore que dans l'obs. IV, nous ayons constaté un nodule caséeux sans structure nette, analogue à celui de l'obs. III, mais sans bacilles de Koch. Toutefois, notre observation III, qui est un cas de tuberculose aiguë des séreuses et que nous avons placée parmi les péritonites, peut être aussi bien considérée comme un cas de granulie. Nous comprenons dès lors qu'on ait noté la présence des tubercules dans l'infection bacillaire hématogène.

Si nous comparons nos constatations à celles faites par les rares auteurs qui se sont occupés de la question, nous les trouvons entièrement d'accord avec celles de l'excellent travail de M. Lefas[1]. Cet auteur a montré, d'après les cas publiés antérieurement et dont il fait une critique sévère, et des observations personnelles, que la tuberculose du pancréas est consécutive à des altérations tuberculeuses de l'intestin et du péritoine.

La tuberculose envahirait le pancréas par la voie lymphatique : le plus souvent, ce seraient les ganglions péri- ou intraglandulaires qui deviendraient caséeux. Cruveilher avait déjà vu le fait. M. Lefas pense cependant que l'infection peut aussi se faire par voie sanguine au cours de la granulie ; il rapporte une observation de tubercule microscopique siégeant en plein tissu glandulaire. Nos observations III et IV sont très analogues à la sienne.

La structure du tubercule pancréatique, d'après nos cas et ceux publiés antérieurement, est assez simple; c'est d'or-

1. Lefas, Étude anatomique de la tuberculose du pancréas (*Archives générales de médecine*, sept. 1900).

dinaire un nodule caséeux, qui ne présente pas d'éléments cellulaires distincts, et où les cellules géantes sont le plus souvent absentes, ainsi que les diverses zones épithéliales et embryonnaires. Par contre, les bacilles de Koch s'y laissent beaucoup plus facilement déceler que dans le foie, où les tubercules sont si nets.

III. — *Parallélisme des lésions hépatiques et pancréatiques.*

Ayant passé en revue les lésions déterminées dans le foie et dans le pancréas, par l'évolution de l'infection tuberculeuse, localisée au poumon ou généralisée, nous pouvons nous demander si les lésions évoluent parallèlement dans les deux organes, et si les parenchymes glandulaires réagissent de même façon sous la même incitation morbide.

Tous deux sont souvent atteints ; tous deux présentent des lésions tuberculeuses spécifiques ; tous deux subissent des altérations banales (dégénérescences cellulaires diverses et sclérose) ; mais il y a des différences notables. Tandis que le foie est presque constamment porteur de tubercules, ces néoplasies sont exceptionnelles dans le pancréas ; la raison doit en être cherchée pour une part[1] dans une disposition anatomique : la veine porte qui irrigue le foie, et lui apporte de l'intestin le sang et les matériaux nécessaires à son fonctionnement, lui amène aussi les germes pathogènes qu'elle y puise. Or, on connaît la fréquence des ulcérations tuberculeuses dans l'intestin des phtisiques. Si l'on supprime par la pensée les cas de tuberculose, où l'agent pathogène est arrivé au foie par la veine porte, il ne reste plus qu'un nombre extrêmement restreint de cas, où l'infection se fait par voie lymphatique (capsulaire), par voie sanguine (artère hépatique), et, enfin, par voie canaliculaire (tuberculose des voies biliaires). Les voies d'apport de la tuberculose dans le pancréas semblent être, d'après les faits rassemblés par M. Lefas et par nous, la voie lymphatique surtout, et la voie sanguine, les artères amenant à l'organe

1. Il est bien certain que le problème relatif aux conditions d'arrêt des bacilles dans les organes est fort complexe et qu'en ce qui regarde le foie, il faut tenir compte du rôle de filtre joué par les capillaires sanguins et du rôle de fixation joué par leurs cellules endothéliales.

le bacille de Koch, dans la granulie. On n'a pas encore rapporté de cas où l'infection ait paru se réaliser par voie ascendante, canaliculaire. D'ailleurs, comme l'a montré l'expérimentation aux mains de Carnot, la végétation du bacille de Koch ne se fait point facilement dans le parenchyme pancréatique. M. Pinoy a montré que les glandes sous-maxillaire et parotide étaient également de mauvais terrains pour le développement de la même infection. Il semble donc que les tissus de ces glandes présentent une réelle immunité contre l'agent infectieux de la tuberculose.

C'est également en grande partie par la veine porte que les toxines arrivent au foie ; ce fait, joint à l'existence de lésions spécifiques dans le foie, explique que les altérations banales de sclérose, les dégénérescences cellulaires soient plus intenses dans cet organe que dans le pancréas. De fait, le foie n'est pour ainsi dire indemne dans aucun cas de tuberculose pulmonaire, et nous y avons trouvé des modifications considérables environ dans 24 cas sur 25 ; tandis que, sur 7 cas de phtisie ulcéreuse subaiguë, où le foie était lésé, le pancréas était 5 fois complètement sain.

Les modalités des altérations dans les deux glandes présentent également des différences : les cellules hépatiques subissent presque toujours la dégénérescence graisseuse plus ou moins intense, plus rarement d'autres altérations dégénératives ; la sclérose vraie du foie est rare ; — dans le pancréas, au contraire, la sclérose est la réaction ordinaire de l'imprégnation tuberculeuse ; les dégénérescences cellulaires sont surtout la tuméfaction trouble, puis la dégénérescence granulo-graisseuse, la fragmentation cellulaire enfin. Disons que, dans de rares cas, nous avons trouvé un processus de pancréatite parenchymateuse analogue à celui qu'on a signalé dans le foie, et qui se trouvait dans un cas en coïncidence.

Somme toute, les réactions et les altérations du foie et du pancréas dans la tuberculose offrent de notables différences. Qualitatives ou quantitatives, elles s'expliquent soit par les dispositifs différents d'irrigation de deux glandes, soit aussi par les qualités dissemblables des sols offerts par les parenchymes au germe tuberculeux.

III

LES MOUVEMENTS AMŒBOIDES DES LYMPHOCYTES ET LEUR INFLUENCE SUR LA PATHOLOGIE GÉNÉRALE

PAR

Le Dr Alfred WOLFF

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE L'INSTITUT ROYAL D'HYGIÈNE DE L'UNIVERSITÉ DE KOENIGSBERG (PRUSSE). DIRECTEUR M. LE PROFESSEUR R. PFEIFFER

L'auteur qui connaît le mieux la morphologie du sang, Paul Ehrlich [1], a conclu de ses travaux, poursuivis pendant de longues années, qu'il y a dans le sang deux tissus différents, le tissu lymphatique et le tissu myéloïde. Parmi d'autres différences, il fait ressortir l'incapacité du premier groupe de faire des mouvements amœboïdes, à l'encontre du groupe myéloïde; quoique Grawitz, dans son ouvrage *Klinische Pathologie des Blutes* (Berlin, 1te Aufl.), attribue aux lymphocytes de grande taille la faculté de faire de faibles mouvements, cet auteur ne remarque ce fait qu'en passant, et Ehrlich ne fut guère contredit en affirmant que les deux tissus hématopoïétiques étaient caractérisés précisément l'un par la faculté pour ses éléments de se mouvoir, et l'autre par leur inaptitude à le faire. Ehrlich même proclame que l'établissement de ce fait et les conséquences qu'il en a tirées ont dominé dans l'hématologie moderne. L'observation [2]

1. Ehrlich u. Lazarus, Die Anämie (*Nothnagel's Spec. Pathol. u. Therapie*, Bd. 8).
2. Max Schulze, Ein heizbarer Objecttisch (*Arch. f. mikroskop. Anatomie*, 1865, p. 1).

faite par Max Schulze, qui a inventé la table chauffante pour les objets microscopiques (*heizbarer Objekttisch*), que les grands mononucléaires du sang présentent des phénomènes de mobilité active, n'est guère importante sous ce rapport, parce que les recherches de Max Schulze ont été faites dans un temps où nos connaissances de la morphologie du sang n'avaient pas encore été augmentées par les recherches de chimie analytique faite sur le sang par Paul Ehrlich et de son école, et parce que maintenant nous ne savons pas du tout si ce que Max Schulze appelle des mononucléaires sont de grands mononucléaires d'après la nomenclature d'Ehrlich, de grands ou de petits lymphocytes, ou même des myélocytes neutrophiles ou éosinophiles. Dans la suite, j'indiquerai que les grands leucocytes mononucléaires entrent dans la composition du sang pour une plus grande partie qu'on ne croit, en général en Allemagne d'après Ehrlich et d'autres. Surtout ces cellules se présentent, le plus évidemment, à l'application de la méthode de coloration de Romanowsky et forment 6 à 12 p. 100 de tous les leucocytes; dans la chlorose leur nombre est beaucoup plus grand encore et ce phénomène, à ce qu'il semble, caractérise le sang dans la chlorose, qui a échappé jusqu'à présent à tous les efforts tentés pour établir une marque caractéristique de la morphologie.

On prend facilement ces leucocytes mononucléaires, en se servant des méthodes de coloration cliniques du sang (triacide d'Ehrlich, mais aussi mélanges de bleu de méthylène et éosine), pour de grands lymphocytes qui, comme Pappenheim l'a dit le premier, et comme je crois pouvoir l'affirmer d'après mes recherches, ne se trouvent guère ou pas du tout dans le sang normal. Dans des tableaux faits par des auteurs français, on trouve quelquefois de hautes valeurs[1] des leucocytes mononucléaires, sans qu'il soit dit dans le texte correspondant qu'il y a là un phénomène nouveau. Pour les raisons citées ci-dessus, qui du reste sont aussi justifiées par l'état des choses, les recherches de Max

1. Par exemple Sacquépée (*Arch. de méd. expér.*, janvier 1902).

Schulze, n'étant pas fondées sur l'hématologie moderne analytique et chimique, furent oubliées; pourtant on en pourrait tirer la conclusion, quoiqu'un peu artificiellement, que la question de savoir si les lymphocytes se mouvaient ou non, était discutée déjà alors.

Cependant, il y a un an et demi, l'état des choses était autre, lorsque quelques observations que je vais exposer plus tard, attirèrent mon attention sur ces questions. La doctrine de l'incapacité pour les lymphocytes de se mouvoir était passée en dogme, comme on peut le voir par beaucoup de passages de la littérature[1]. En conséquence de ces avis, on différencia deux formes de leucocytose : la leucocytose active du tissu myéloïde et la leucocytose passive de l'appareil lymphatique. On croyait que la première forme résultait de l'émigration active des leucocytes, que la seconde était la conséquence de l'implantation mécanique des lymphocytes dans le système vasculaire.

De nouveau, par de justes conclusions, on transporta ces données dans la pathologie du sang et l'on distingua, sans aucune étape de transition, deux formes de leucémie : la forme myéloïde produite par l'immigration active des leucocytes dans le système vasculaire et la leucémie lymphatique causée par l'implantation passive.

Ces opinions n'ont pas un intérêt spécial pour la seule pathologie du sang, mais elles exercent aussi une influence assez grande, comme on peut facilement le voir d'après ce qui précède, sur les avis du clinicien; elles sont même d'une grande importance pour la pathologie générale, liée à tous les systèmes médicaux, dans laquelle la doctrine de l'inflammation, en dépit ou à cause de la grande littérature sur ce sujet, forme un des thèmes les plus discutés. Tant que la doctrine de l'incapacité pour les lymphocytes de se mouvoir était en honneur, la solution de la question proposée n'avançait guère; la cause en était, il est vrai, en partie dans la difficulté de distinguer, sur des coupes, les leucocytes polynucléaires et mononucléaires, en partie aussi dans l'impossibi-

1. Par exemple Pappenheim, *Virchow's Archiv*, Bd 165.

lité de produire assurément les granules neutrophiles. Si l'on trouvait des cellules mononucléaires dans les tissus hors des vaisseaux, on niait ordinairement l'origine hématogène en disant que cette supposition contredisait nettement le dogme de l'immobilité des lymphocytes.

En examinant des épanchements pleurétiques[1], recherches que je faisais en même temps que Widal il est vrai, mais indépendamment de lui —, ce que Litten[2] a fait surtout ressortir en prenant fait et cause pour mon indépendance —, je trouvais des résultats incompatibles avec le dogme de la leucocytose passive et, comme me l'ont prouvé les recherches analogues de Widal[3], les faits constatés par moi étaient justes, et la théorie suivante n'était pas du tout basée sur des faits mal observés. Les exsudats de la plèvre de nature tuberculeuse sont caractérisés par la présence prédominante de lymphocytes; les érythrocytes se trouvent à peu près en même nombre.

La valeur diagnostique de cette constatation ne nous intéresse pas dans ce travail; nous n'avons à considérer que les conclusions résultant de ces observations. Un lavage passif ne pourrait expliquer la composition morphologique de ces exsudats, à moins d'invoquer une foule d'hypothèses auxiliaires nullement démontrées, comme quelque force chimio-tactique négative, qu'il faudrait supposer agissante sur les leucocytes neutrophiles et éosinophiles, de même que sur les érythrocytes, fait qui n'est pas démontré. Autrement il faudrait s'attendre à ce que la composition de l'exsudat correspondît à celle du sang sous le rapport quantitatif et qualitatif.

N'ayant pas réussi à observer un passage des lymphocytes à travers les parois vasculaires, n'ayant pas réussi non plus à reconnaître les mouvements des lymphocytes dans un

1. Alfred Wolff, Giebt es eine aktive Lymphocytose? (*Deutsche Arztezeitung*, 1901, n° 18); — Untersuchungen über Pleuraergüsse, I, II. III (*Berlin. klin. Wochenschr.*, 1901, n° 34, 45; 1902, n° 6); Ueber Mastzellen in Exsudaten (*Münch. mediz. Wochenschr*, 1902, n° 6).

2. Litten, *Medizinische Woche.*, 1901, n° 19.

3. Widal et Ravaut, Applications cliniques de l'étude histologique des épanchements séro-fibrineux de la plèvre (*Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, Paris, 1900).

microscope chauffable, après avoir longtemps réfléchi, les observations ne me paraissaient permettre aucune autre conclusion, que d'admettre la possibilité d'une lymphocytose active.

Tout récemment Almquist[1] a fait des observations avec des bacilles pseudo-diphtériques, en se servant de l'infection intrapéritonéale chez des cobayes, recherches qui l'ont fait arriver au même résultat, qui n'est qu'une conséquence logique de ces observations.

J'espérais alors qu'on pourrait réussir à observer même sous le microscope les mouvements des lymphocytes directement, et je recommandais comme le meilleur objet pour ces observations la leucémie lymphatique où il serait facile de réfuter toutes les objections éventuelles[2].

Peu de temps après l'on avait trouvé dans le mélange de sel agar-agar de Deetjen[3] un élément qui facilite beaucoup les recherches, parce qu'il influe d'une manière favorable sur les mouvements des cellules, en les conservant fort longtemps.

Hirschfeld[4], engagé par les considérations théoriques de Alfred Wolff mentionnées ci-dessus, et ayant par hasard une leucémie lymphatique à sa disposition, dit qu'il se servit du mélange de Deetjen pour examiner les mouvements éventuels de ces lymphocytes. Comme, après mon travail même, de nouveaux doutes se sont présentés sur le point de savoir si les cellules de la leucémie lymphatique sont identiques aux lymphocytes, je vais ajouter tout de suite la remarque que la leucémie, dont Hirschfeld et moi nous sommes servis pour ces observations, était une leucémie typique lymphatique avec des lymphocytes typiques sans « lymphoïdzellen » d'après L. Michaelis et A. Wolff[5].

De telles formes de leucémie sans étapes de transition existent sans doute et ont amené la division des maladies

1. Almquist, *Virchow's Archiv*, Bd 69.
2. *Loc. cit.* (*Deutsche Arztezeitung*, 1901, n° 18).
3. Deetjen, *Virchow's Archiv*, Bd 164, Heft 2.
4. Hans Hirschfeld, *Berl. klin. Woch.*, 1901, n° 40.
5. L. Michaelis et A. Wolff, *Deutsche med. Woch.*, 1901, n° 38; — L. Michaelis, *Zeitschr. f. klin. Medizin.*, Bd 45, H. 1/2; — A. Wolff, *ibid.*, Bd 45, H. 5/6.

leucémiques en deux formes, division qui a dominé jusqu'à présent.

Comme on le sait généralement, maintenant, Hirschfeld a réussi à démontrer les mouvements amœboïdes des grands lymphocytes de la leucémie lymphatique.

Vu l'intérêt que cette constatation avait pour la lymphocytose active proclamée par moi, je saisis tout de suite l'occasion favorable[1] de faire subir au malade chez lequel on avait obtenu ces résultats un deuxième examen, pour voir en même temps si quelques objections qu'on pouvait peut-être faire à la technique dont Hirschfeld s'était servi, étaient bien fondées.

Je me servais, comme je l'ai déjà mentionné, du mélange Deetjen, que je peux recommander à tous ceux qui s'occupent de telles questions, de la coloration vitale du sang et des plaquettes du sang, parce que ce mélange peut être fait facilement[2]. Comme je vais l'expliquer plus loin, on ne pouvait observer, en se servant de ce mélange, aucune altération des cellules, au contraire les cellules sont conservées le mieux dans leur vitalité, et même après leur dépérissement on peut bien observer leur structure morphologique. C'est ici que l'addition de l'agar-agar est (abstraction faite des sels) d'une grande importance; comme tous ceux qui ont eu l'occasion de cultiver des bacilles de l'influenza de R. Pfeiffer peuvent facilement le reconnaître, en observant la structure des érythrocytes, bien conservée même après 8 à 10 jours. Les cellules polynucléaires, elles aussi, dont on peut démontrer les mouvements sur un animal à sang chaud, seulement après avoir vaincu quelques difficultés (microscope chauffable) montrent, quand on se sert du mélange de sel agar-agar de Deetjen, leurs mouvements pendant plusieurs heures.

Était-ce compliquer inutilement les recherches que de se servir de ce moyen? Des centaines de grands savants, parmi lesquels Paul Ehrlich, ont donc essayé sans succès de

1. Alfred Wolff, Ueber die aktive Beweglichkeit der Lymphocyten (*Berl. klin. Woch.*, 1901, n° 52).
2. Voir la technique dans Deetjen, *loc. cit.*

constater chez les lymphocytes le moindre mouvement ! A présent que le mouvement est constaté, peut-être ne serait-il pas même nécessaire de se servir du mélange Deetjen, pour constater ces mouvements, quoique, il est vrai, pour ma part, je n'aie pu les observer sûrement malgré mes expériences souvent répétées. Mais Rosin et Biebergeil[1] ont confirmé les premiers mes résultats, sans se servir d'aucun moyen, tel que par exemple le mélange Deetjen.

Les érythrocytes, si sensibles à des altérations osmotiques, conservant leur structure morphologique en contact continuel pendant des jours entiers avec le mélange Deetjen, les leucocytes polynucléaires continuant de faire leurs mouvements pendant plusieurs heures, l'objection me semble annulée, que les mouvements constatés chez les lymphocytes sont des phénomènes de dépérissement causés par l'anisotonie du milieu dont on se servait comme base.

Comme *in vivo*, tous les éléments du sang, différents par leur structure morphologique, se trouvent dans un seul et même sérum, isotonique pour toutes les cellules, il n'est guère vraisemblable que hors du corps, un mélange soit isotonique pour les érythrocytes et les leucocytes polynucléaires, mais qu'il ne le soit pas pour les lymphocytes.

Il est évident que c'est faux, et pourtant cette objection est assez difficile à réfuter. Pour juger de la vitalité d'une cellule, nous n'avons que peu de critères à notre disposition. Le critérium le plus sûr pour celui qui ne se laisse pas tromper par les mouvements browniens est d'observer la mobilité, et ce sont justement ces phénomènes qu'il nous faut ne pas traiter ici.

Reste donc seulement l'analyse microchimique, telle que l'emploi des méthodes de coloration vitale (*vitale Färbung*) nous le permet. On enduit une lame d'une quantité minime de matière colorante (le bleu de méthylène et le rouge neutre sont les meilleurs), on fait sécher et transfère le liquide qu'on veut examiner.

On peut reconnaître la vitalité d'une cellule par la pro-

1. *Deutsche medizin. Woch.*, 1902.

priété du noyau vivant de ne se colorer jamais, tandis que la coloration se fait immédiatement après la mort (le nucléole est coloré pendant la vie). Dans les cas dont il s'agit, j'ajoutais la substance colorante (en solution) au mélange d'agar-agar Deetjen.

Ce que j'avais prévu arriva. Le mélange Deetjen ne causait pas un dépérissement prématuré des leucocytes et les lymphocytes ne diffèrent pas des autres leucocytes à cet égard. Il y a toujours des cellules dans le sang, qui sont près de mourir respectivement, qui ont dépéri par l'influence du séjour extravasculaire, aussi 1/15 à 1/20 des leucocytes à peu près a-t-il le noyau coloré[1]. En même temps cela prouve que la coloration du noyau des cellules mortes ne s'est point faite par d'autres causes éventuelles. On peut constater sur des préparations de contrôle que les leucocytes exposés à la coloration vitale conservent mieux leur vitalité, s'ils se trouvent en contact avec le mélange Deetjen, qu'après les méthodes de préparation ordinaire.

Je veux ajouter ici, que maintenant aussi d'autres auteurs sont du même avis sur la valeur du mélange Deetjen. Pinkus, dans *Encyklopädie der mikroskopischen Technik*, édité par Ehrlich, Krause, Mosse, Rosin, Weigert, dit dans l'article *Blut* : « Feinere Methoden namentlich bezüglich der Lebenderhaltung der Blutzellen für längere Beobachtung sind in letzter Zeit angegeben worden bei Gelegenheit neuerer Untersuchungen über die Form und Bedeutung der Blut plättchen. Da diese Methoden den bis dahin gebräuchlichen bei weitem überlegen sind, soll hier nicht näher auf die älteren Bestrebungen eingegangen werden. Einen ausserordentlichen Fortschritt bedeuten die neuen *exacten* Methoden von Deetjen und Dekhuyzen, etc. »

Il est donc sûr, à ce qu'il me semble, qu'il n'y a point d'objections à faire contre l'application du mélange agar-agar de Deetjen et je ne suis pas du même avis que Jolly, qui croit que par ses recherches seulement les mouvements des lymphocytes ont été constatés définitivement.

1. Voir la technique dans Nakanishi (*Münchener medizin. Woch.*, 1899), et A. Wolff, *loc. cit.* (*Berl. klin. Woch.*, 1904, n° 52).

Il me faut contredire ici Jolly, parce que, même dans un ouvrage allemand (Grawitz, *Klinische Pathologie des Blutes*, Berlin, 1902), on a attribué à Jolly le mérite d'avoir constaté les mouvements des lymphocytes; mais malgré cela je suis bien aise que Jolly, ayant étudié spécialement les mouvements des leucocytes, ait confirmé mes observations, et j'espère qu'après tout cela la doctrine de la lymphocytose active sera discutée par tout le monde.

Déjà, pour ma part, j'avais constaté, non pas seulement chez les lymphocytes de la leucémie lymphatique, mais aussi chez les lymphocytes du sang humain normal, des mouvements certains, quoique d'une plus petite intensité, il est vrai. Jolly [1] augmentait ces observations d'une manière digne de notre reconnaissance, en constatant de même des mouvements chez les lymphocytes du sang animal, chez les lymphocytes du canal thoracique et ceux des glandes lymphatiques. J'étais un peu surpris de cette dernière observation de Jolly, parce que le plus grand nombre des cellules qui se trouvent dans les glandes lymphatiques n'ont point de protoplasme, fait que j'avais souvent constaté. Et c'est le protoplasme qui fait les mouvements.

Après avoir constaté de la sorte chez les lymphocytes même la faculté de se mouvoir, au fond tous les éléments du sang montrent des mouvements, excepté les érythrocytes, qui transmettent seulement l'oxygène et n'ont plus de vie propre (reproductivité, etc.). La faculté des leucocytes polynucléaires de se mouvoir est connue déjà depuis longtemps; chez les myélocytes de la leucémie myéloïde, Jolly [2] l'a constatée il y a déjà longtemps et l'a observée maintenant même chez les cellules des glandes lymphatiques. La preuve de la faculté de se mouvoir de toutes cellules des organes hématopoïétiques manque donc seulement pour les myélocytes de la moelle osseuse.

J'ai la possibilité d'ajouter la preuve des mouvements

1. Jolly, Sur les mouvements amœboïdes des lymphocytes (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 14 juin 1902).

2. Jolly, Sur les mouvements, etc. (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 1898, X^{e} série, V).

des myélocytes, qui manquait encore jusqu'à présent. Me servant d'une manière spéciale de procéder, qui dans peu de temps sera décrite avec plus de détails, j'ai réussi à observer des mouvements chez les myélocytes pseudo-éosinophiles de la moelle osseuse de lapin, mouvements qui ressemblent extraordinairement comme forme, intensité, vitesse ou lenteur, à ceux qu'on peut observer chez les lymphocytes.

Pour tous les éléments du sang on a donc constaté des mouvements, mais, il faut l'avouer, le sang est plus propre à de telles recherches qu'aucun autre tissu. Maintenant que ces travaux sont avancés à un certain degré, de nouvelles vues se présentent.

En considérant que la biologie réclame la faculté de se mouvoir pour tous les êtres unicellulaires, comme qualité fondamentale de toute vie, nous reconnaissons maintenant que les cellules n'ont pas perdu cette qualité fondamenlale, après avoir formé un organisme multicellulaire, quand même elles l'ont conservée à un degré différent pendant la différenciation, qui est signe de tout développement supérieur. Pour ne pas nous éloigner de notre sujet, il suffit de faire mention des leucocytes polynucléaires et mononucléaires, des lymphocytes.

En nous figurant quelle était, dans l'objet le plus propre à ces recherches, à savoir le sang, la difficulté de constater les mouvements de ses cellules, nous ne demanderons pas à voir les mouvements au microscope dans tous les cas, pour croire que le mouvement existe. Pourtant beaucoup d'observations de la pathologie, qui d'après ce qui précède peuvent être regardées maintenant en partie d'un autre point de vue, nous forcent à supposer la faculté de se mouvoir chez beaucoup de cellules du corps. Heinz[1] a constaté des mouvements dans les épithéliums de la plèvre, A. Wolff[2] a décrit la phagocytose des épithéliums de la plèvre, qui résulte de ces mouvements.

1. Heinz, Weitere Studien über Entzündung seröser Haute (*München. med Wochenschr.*, 1901, n° 15).

2. A. Wolff, *loc. cit.* (*Berl. klin. Wochenschr.*, 1902, n° 6). Tout récemment aussi Widal, Ravaut et Dopter (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1902, n° 26

Ziegler, Nikiforoff et d'autres ont observé la phagocytose chez des cellules de granulation provenant des cellules fixes du tissu conjonctif et ont déduit de là théoriquement les mouvements amœboïdes. De même, il faut avouer que les cellules endothéliales des séreuses, les épithéliums alvéolaires des poumons et les cellules endothéliales, qui forment les « stomates » des séreuses, possèdent la possibilité de se mouvoir, à un degré restreint, il est vrai.

Quant à plusieurs autres cellules, leur possibilité de se mouvoir ne peut être établie avec la même sûreté, mais pourtant on ne se trompera pas, en établissant à côté du πάντα ῥεῖ du philosophe grec, le principe : « toute cellule du corps peut faire à un certain degré des mouvements amœboïdes ».

Enfin, je ne saurais finir ce travail sans présenter mes remercîments sincères à mon chef très vénéré, M. le professeur R. Pfeiffer, qui a pris un vif intérêt à ce travail.

IV

TUMEUR PRIMITIVE DU FOIE

ORIGINAIRE DES GERMES ABERRANTS DE LA CAPSULE SURRÉNALE

(Contribution à la connaissance des localisations rares et des tumeurs des capsules surrénales surnuméraires)

PAR

M. le Dr Albert PEPERE

de l'Institut d'anatomie pathologique de l'Université de Pise.

L'existence des capsules surrénales accessoires disséminées dans des points plus ou moins éloignés de la glande principale avait trouvé peu de crédit, jusqu'au moment où l'autorité de Morgagni [1] vint la ratifier par des observations personnelles. En effet les premières observations que l'on fait remonter jusqu'à Piccolomini [2] furent accueillies avec une défiance injustifiée. Après lui Du Vernoi [3], Otto [4], Huschke [5], Kühn [6], Taruffi [7], Marchand [8], trouvèrent ces capsules

1. MORGAGNI, « *Epist. anat. duodeviginti*, etc., ep. XX, cap. 43, Venetiis, 1740.
2. PICCOLOMINUS, *Anat. prælect.*, etc., lib. II, lect. 23, Roma, 1586.
3. DU VERNOI, *De glandulis renalibus*, etc., comm. *Acad. Sc. Imper. Petropolit.*, t. XIII, XIV, 1751.
4. OTTO, *Seltene Beobachtung zur An., Phys. und Path. gehörig*, LXXXIV, Breslau, 1816.
5. HUSCHKE, *Encycl. anat.* (splanchnologie), Paris, 1845.
6. KÜHN, *Zeitschr. für rat. Medic.*, Bd XXVIII, 1866.
7. TARUFFI, *Bollettino delle Sc. Med. di Bologna*, II, 1866; *Ibid.*, XVI, 1873
8. MARCHAND, *Virchow's Arch.*, Bd 92, 1883.

à la surface ou dans l'épaisseur même de l'organe principal (Wallmann[1], Rokitansky[2]), ou nichées et encapsulées dans sa substance corticale ou médullaire. Ensuite on les observa aussi sur les parois de la veine de la capsule surrénale principale (Du Vernoi), ou de l'artère capsulaire moyenne (Morgagni), dans le plexus rénal (Rokitansky), dans le plexus solaire, et particulièrement dans son ganglion semi-lunaire (Rokitansky, Stilling[3], Jaboulay[4], Brigidi[5]), au voisinage des glandes génitales de la femme et de leurs vaisseaux, et tout particulièrement dans les ligaments larges des nouveau-nés (Marchand, Aichel[6]) et des adultes (Chiari[7]); dans le corps pampiniforme (D'Ajutolo[8], Schmorl[9]), etc. On peut cependant croire que ces points ne sont pas les seuls où l'on ait observé des capsules surrénales accessoires : il faut croire au contraire qu'à mesure que les observations de ces anomalies devenaient plus fréquentes, la publication dut en sembler moins intéressante quand elle se rapportait tout simplement à des points d'insertion peu différents de ceux que je viens d'indiquer. En effet, selon May[10], cette aberration organo-génétique de la glande surrénale se présenterait chez l'homme 10 fois sur 42 autopsies. Ces chiffres sont peut-être exagérés et ne s'accordent pas avec ceux d'autres auteurs. Il est cependant certain que l'observation minutieuse et soignée de la cavité abdominale des animaux communément employés dans les expériences (Pisenti[11]), montre la présence assez fréquente dans les différentes régions de l'abdomen, de petites masses d'une grosseur très variable, à peine visibles ou grosses comme une tête d'épingle et jusqu'au diamètre de quelques centimètres, de forme arrondie ou ovale, de couleur blanche ou jaunâtre, et dont

1. WALLMANN, *Zeitschr. der Gesell. der Aertze*, Wien, 1858.
2. ROKITANSKY, *Lehrbuch der path. Anat.*, III, 1861.
3. STILLING, *Revue de médecine*, n° 8, 1888.
4. JABOULAY, *Lyon médical*, 1890.
5. BRIGIDI, *Lo Sperimentale*, 1892.
6. AICHEL, cité par PICK.
7. CHIARI, cité par SCHMORL.
8. D'AIUTOLO, *Archivio per le Sc. Med.*, VIII, 1884.
9. SCHMORL, *Ziegler's Beiträge*, IX, 1891.
10. MAY, cité par TESTUT, *Traité d'anat. humaine*, 1898.
11. PISENTI, *Annali dell' Univ. di Perugia*, 1887.

la structure ressemble plus ou moins parfaitement à celle de la glande surrénale. Selon Stilling ces masses se trouveraient constamment et très nombreuses (sur un jeune chat il en compta plus de 30) et auraient la faculté d'entrer en hypertrophie vicariante après l'altération ou destruction des glandes principales.

Dans aucun autre organe nous ne trouvons rien qui ressemble à ce vaste éparpillement des germes des capsules surrénales. La rate, l'ovaire, la thyroïde présentent aussi quelquefois des corps succenturiés, même nombreux; mais ordinairement ils ne s'éloignent pas beaucoup de l'organe principal. Wagner [1] a observé quelque chose de semblable à l'égard du foie : et à ce propos je ferai remarquer que j'ai pu tout récemment observer moi-même le cas exceptionnel d'une grande dissémination de foies accessoires dans le péritoine d'un jeune homme [2].

Moins fréquemment on retrouve des capsules surrénales surnuméraires dans l'épaisseur du parenchyme d'autres organes. Il paraît en effet — d'après une théorie toute récente, qui n'est cependant pas inaccessible à toute critique — que, dans leur accroissement normal, les éléments cellulaires propres d'un organe tendant à éliminer ces portions de tissus d'autres organes, qui par hasard s'y trouveraient enfermés, et qui, dans les conditions variables et anormales des formations accessoires, n'auraient pas les qualités nécessaires pour lutter avec succès contre le tissu qui les entoure et se développe en conditions normales. Et ce fait sera d'autant plus probable que cette inclusion a eu lieu entre des organes ontogénétiquement différents. Voilà pourquoi on a raison de croire que l'on peut retrouver avec facilité dans les reins de petites parties de substance surrénale immédiatement au-dessous de la capsule rénale, ou tout à fait enfermées dans la substance corticale, ou près des limites entre celle-ci et la substance médullaire; et aussi dans les ganglions du sympathique abdominal. Il faut observer encore que l'éparpillement des germes surrénaux dans la

1. Wagner, *Arch. der Heilkunde*, 1861.
2. Pepere, *Arch. per le Sc. Med.*, XXVI, 1902.

substance rénale des Batraciens Urodèles et des Poissons est déjà connu (Ecker [1]).

De là l'importante théorie de Grawitz [2] sur la genèse de certaines tumeurs rénales tirant leur origine des germes aberrants des capsules surrénales, théorie qu'il formula à la suite d'ingénieuses déductions morphologiques et d'analogies, telles que le siège de la tumeur (sous-capsulaire et dans le pôle supérieur de l'organe), son encapsulement, la ressemblance de sa structure avec celle de la capsule surrénale, et de sa morphologie cellulaire avec les éléments de la capsule même, et aussi l'identité de sa structure avec les tumeurs primitivement dérivées des éléments cellulaires propres de la glande surrénale.

D'autres arguments vinrent encore s'ajouter à ceux que je viens d'indiquer : ainsi la quantité de glycogène (Lubarsch [3], Pick [4]) ou de lécithine (Gatti [5]) contenue dans la tumeur, fut considérée, non toujours avec beaucoup de fondement, comme critérium diagnostique de ces néoplasies.

Ainsi parurent successivement plusieurs observations de ces strumes (comme Grawitz voulut les appeler, par analogie avec les tumeurs surrénales qui avaient aussi reçu la dénomination de strume) originaires des germes aberrants de capsule surrénale et Ambrosius [6], von Wiefel [7], Beneke [8]. Strübing [9], Horn [10], Alessandri [11], Kelly [12], d'Antona [13], Milesi [14], donnèrent chacun la description d'un ou de plusieurs cas. Certains s'efforcèrent ensuite de réduire dans de plus modes-

1. Ecker, *Ueber den feineren Bau der Nebennieren*, etc., Braunschweig. 1846.
2. Grawitz, *Virchow's Arch.*, Bd 93; *Langenbeck's Arch.*, Bd 30.
3. Lubarsch, *Virchow's Arch.*, Bd 135, 1894; *Ibid.*, Bd 137, 1895.
4. Pick, *Arch. für Gynäkol.*, Bd 64, 1901.
5. Gatti, *Atti della Accad. Med. di Torino*, 1895.
6. Ambrosius, Beitr. zur Lehre von den Nierengeschwülsten (*Inaug. Diss.*, Marburg, 1891).
7. Von Wiefel, Ueber Adenome der Nieren (*Inaug. Diss.*, Bonn, 1885).
8. Beneke, *Ziegler's Beitr.*, Bd 9.
9. Strübing, *Deutsch. Arch. für klin. Med.*, Bd 43, 1888.
10. Horn, *Virchow's Arch.*, Bd 126.
11. Alessandri, *Il Policlinico* (Sez. Ch.), III, 1895.
12. Kelly, *Ziegler's Beitr.*, Bd XXIII, 1898.
13. D'Antona, *Il Polinicliclo* (Sez. Ch.), VII, 1900.
14. Milesi, *Il Policlinico* (Sez. Prat.), VIII, 1902.

tes limites l'importance de cette théorie, pendant que d'autres cherchaient à lui donner une plus large application, les uns et les autres exagérant les faits au profit de leur propre théorie. Ainsi pour Lubarsch, toutes les formations néoplasiques déjà décrites par d'autres auteurs, c'est-à-dire : adénomes, endothéliomes, angiosarcomes (Maffucci[1], Kolaczeck[2], De Paoli[3], Manasse[4], Barbacci[5], Tusini[6]) seraient comprises dans cette catégorie, tandis que Sudeck[7] tire de ses considérations histologiques la conclusion que ces formations (y compris même les cas qui servirent à Grawitz pour établir sa théorie) ne représentent que de simples adénomes rénaux. L'hypothèse de Driessen[8], d'Hildebrandt[9] et d'autres, qui considèrent ces tumeurs, comme étant de nature endothéliale, est digne assurément d'une grande considération, vu qu'à mon avis, la recherche histogénétique peut être égarée par l'aspect de la tumeur qui est douée d'une grande ressemblance avec les angiosarcomes et les périthéliomes. Mais j'aurai encore l'occasion de revenir sur ce sujet dans la suite de ce travail. Et quoique le simple critérium de ressemblance soit tout à fait insuffisant à préciser la véritable nature d'une tumeur, il me semble néanmoins que dans certains cas, et justement, si je ne me trompe, dans celui d'Hildebrandt, on ne peut nier la genèse endothéliale de la tumeur : et encore ne trouvé-je pas scientifiquement exact d'incorporer coûte que coûte, même en exagérant des faits, dans le groupe des strumes surrénales, les tumeurs que l'examen histogénétique le plus soigné a montré dériver de l'endothélium.

On a vu aussi d'autres tumeurs tirer leur origine des germes de capsule surrénale disséminés en différents points de la cavité abdominale, tumeurs qui, à cause de leur localisa-

1. Maffucci, *Rivista internazionale*, 1886.
2. Kolaczeck, *Deustch. Zeitschr. für Chir.*, Bd 9; *Ibid.*, Bd 13.
3. De Paoli, *Ziegler's Beitr.*, Bd 8, 1890.
4. Manasse, *Virchow's Arch.*, Bd 142-143.
5. Barbacci, *Il Morgagni*, 1891.
6. Tusini, Volume pel XXV anno d'insegn. di F. Durante, Roma, 1898.
7. Sudek, *Virchow's Arch.*, Bd 133, 1893; *Ibid.*, Bd 136, 1894.
8. Driessen, *Ziegler's Beitr.*, Bd 12, 1892.
9. Hildebrandt, *Langenbeck's Arch.*, Bd 47, 1894.

tion, donnaient, et cela se comprend aisément, moins de sujet de discussion sur leur provenance. Chiari[1] a démontré cette genèse pour une néoplasie qui s'était développée dans le tissu conjonctif rétropéritonéal, au-dessous des reins; Schmorl[1] pour une tumeur de la grandeur d'un œuf de poule, née dans le plexus solaire, et pour une autre qui avait son siège dans le repli péritonéal entre la rate et le côlon transverse d'une jeune femme. Pick[2] tout récemment a démontré cette même genèse pour une masse néoplasique qui, née dans le ligament large, récidiva deux ans après l'extirpation, en donnant lieu à des métastases multiples.

Si les recherches les plus récentes nous portent à croire que dans les reins et dans les ganglions sympathiques de l'abdomen ces inclusions de germes surrénaux soient relatiments fréquentes, on ne connaît d'ailleurs aucun autre organe parenchymateux qui en ait été le siège, à l'exception du foie; et d'après cela, suivant toutes mes recherches, je crois pouvoir affirmer qu'il n'existe pas d'autres observations en dehors de celles de Schmorl et de Oberndorfer. Schmorl[3] parle de quatre cas observés en sept mois sur 510 cadavres examinés. Dans les deux premiers la présence de ces inclusions dans le foie coïncidait avec l'ectopie congénitale du rein droit descendu jusqu'au sacrum : dans le troisième, d'autres germes aberrants étaient disséminés aussi dans la substance corticale du rein droit. La capsule surrénale se présentait toujours normale, par son siège et sa conformation, sans adhérences spéciales. Les nodules, au nombre de deux ou trois, et d'une couleur orange plus ou moins foncé, apparaissent à la surface et toujours à proximité de la surface de contact entre les deux organes. Leur grandeur varie entre une tête d'épingle et celle d'une lentille ($1^{mm},5$ — $2^{mm},5$) et ils sont plus ou moins enfoncés dans la substance hépatique. Au microscope les nodules se montrent formés d'un tissu tout à fait semblable à celui de la substance corticale de la capsule surrénale, mais les trois zones dont celle-ci est cons-

1. *Loc. cit.*
2. *Loc. cit.*
3. *Loc. cit.*

tituée n'existaient en même temps qu'en quelques nodules seulement. En d'autres on apercevait seulement la zone glomérulaire ou bien la zone fasciculée. Jamais il n'y avait de substance médullaire. L'auteur insiste pour qu'on ne considère pas toujours comme issus des germes surrénaux les petits nodules au susdit aspect macroscopique que l'on retrouve dans le foie, vu qu'on peut être trompé quant à l'aspect et au siège, par les nodules de *pentastomum denticulatum*.

Oberndorfer [1] décrit dans la même région deux petits îlots de substance surrénale d'aspect tout à fait semblable dans un foie atteint de lésions syphilitiques. Entourés d'une épaisse capsule de tissu conjonctif fibreux qui les séparait du tissu hépatique environnant, ils imitaient la structure de la couche glomérulaire et fasciculée dont ils différaient seulement par les dimensions des éléments cellulaires, sensiblement plus petits, d'après l'auteur, à cause de la pression que les tissus environnants exerçaient sur ces îlots.

Bien que ces deux observateurs soient convaincus que les cellules propres du tissu environnant aient une visible tendance à éliminer ces formations aberrantes (tendances que Schmorl croit voir dans la multiplication des cellules hépatiques et des petits canaux biliaires qui envahissent en quelques points les éléments du nodule, et Oberndorfer dans la formation d'un tissu conjonctif cicatriciel), jusqu'à ce qu'elles disparaissent complètement, néanmoins ils ne méconnaissent pas que des formations néoplasiques puissent tirer leur origine de ces germes, dans le foie aussi bien que dans le rein, et le péritoine.

Schmorl à son tour rapporte à l'appui de cette théorie, une observation que je veux relater dans son intégrité, parce qu'il me semble que la définition de vraie tumeur donnée à son cas par l'auteur, n'est pas rigoureusement justifiée.

Il s'agit d'un homme âgé de 67 ans chez qui fut trouvé accidentellement dans le foie un nodule de couleur jaune de la grosseur d'une noisette et très consistant, à moitié enfoncé dans la substance du foie, dont il était séparé par une cap-

1. Oberndorfer, *Centralbl. für allg. Path. und. path. Anat.*, Bd 11, 1900.

sule bien différenciée. La coupe était saillante, colorée en jaune brun et laissait s'écouler une petite quantité de liquide jaune. Le tissu hépatique qui l'entourait se montrait au microscope assez comprimé. Le nodule tout entier était traversé par de nombreuses bandes de tissu conjonctif très développées, partant de la capsule et formant un réticule à mailles irrégulières, dans lesquelles se trouvaient disposées en groupes, ou en bandes allongées, de grosses cellules cubiques ou polyédriques à l'aspect épithélial avec un et plus rarement deux noyaux et protoplasme en partie réticulaire, en partie homogène, parsemé d'un fin pigment jaune doré.

Je suis d'avis que, même si ce nodule était susceptible d'une véritable transformation néoplasique, ce qu'on ne peut nier, cette transformation n'était du moins pas évidente dans le nodule au moment de l'observation; et bien qu'il existât des ressemblances entre sa structure et celle des néoformations indubitablement nées des germes des capsules surrénales (reins) et des tumeurs décrites comme carcinomes primitifs de la glande surrénale (Klebs [1]), il lui manquait cependant les caractères les plus saillants d'un processus néoplasique aux premières phases de son évolution, c'est-à-dire la prolifération rapide des éléments cellulaires, l'invasion dans les tissus limitrophes, la mitose, etc., pour qu'on pût affirmer qu'il s'agissait d'un tissu en train d'entrer en prolifération néoplasique; tandis qu'au contraire l'abondance et le caractère cicatriciel du tissu conjonctif pourraient rappeler un tissu d'organisation déjà ancienne. Voilà pourquoi je considère ce nodule décrit par Schmorl comme une partie de tissu assez volumineuse, détachée de la glande surrénale et semblable en tout, la grandeur exceptée, aux nodules autrefois observés.

Le cas que je vais décrire se présente bien différemment, vu que la tumeur, originaire de germes surrénaux inclus dans le foie, a pu parcourir toutes les phases qui caractérisent cliniquement et anatomiquement une véritable néoplasie maligne.

1. Klebs, *Lehrbuch d. path. Anat.*, I, Berlin, 1880.

Je n'ai eu que peu de renseignements sur la malade reçue à la Clinique médicale de cette Université.

Au moment où la malade (Assunta Masini, âgée de 40 ans) est admise à la Clinique, elle se trouve dans un état assez grave. Aucun fait anamnestique, si ce n'est une pleurésie gauche qu'elle avait eue peu auparavant. A cause de cette pleurésie, de l'élévation de la fièvre vers le soir et de l'ascite abondante que la malade présentait à son entrée, on soupçonna l'existence d'une péritonite tuberculeuse; mais la rapidité avec laquelle l'ascite augmenta témoignait plus en faveur d'un épanchement d'origine hépatique que d'un produit d'exsudation phlegmasique. En outre le caractère hémorrhagique de cet épanchement, le développement remarquable de la circulation veineuse superficielle de l'abdomen, la cachexie accentuée, le cours assez bref de la maladie et particulièrement la tuméfaction et la surface irrégulière du foie, firent penser à la possibilité d'une néoplasie maligne du foie. Plus tard, à cause des douleurs insupportables et du gonflement croissant de l'abdomen, on pratiqua la paracentèse, mais sans rien remarquer de spécial. L'état de la malade s'aggrava de plus en plus jusqu'à ce que la mort survint.

Diagnostic clinique. — Néoplasie maligne du foie (probablement sarcome).

Autopsie. — N° 2854, le 12 décembre 1901 (Résumé). — Cadavre de femme adulte: squelette régulier mais affaibli: musculature atrophiée: peu de graisse; couleur ictérique de la peau: abdomen amplifié et légèrement tuméfié, à parois flasques: veines superficielles de l'abdomen très développées: traces d'une paracentèse récente: taches hypostatiques dans les régions postérieures du tronc : rigidité cadavérique disparue.

Crâne: dure-mère imbibée de liquide ictérique, nombreuses granulations de Pacchioni très accentuées : pie-mère œdémateuse et avec stase veineuse: vaisseaux de la base du cerveau intacts: dans la substance cérébrale, stase sanguine. En dehors de cela rien à noter.

Abdomen: en ouvrant la cavité abdominale on trouve ses parois très amincies par suite d'une grande atrophie de la couche musculaire: le péritoine pariétal est d'une couleur d'ardoise uniforme et luisante, sa cavité contient une certaine quantité d'un liquide séro-hématique: le foie démesurément grossi déborde à droite, au-dessous des côtes, de plus de 10 centimètres dans l'hypocondre gauche, adhérant par son extrémité à la paroi abdominale près de la rate : ainsi l'estomac se trouve complètement caché par le foie, dont le bord inférieur rejoint la ligne ombilicale transversale: l'épiploon est attaché assez étroitement au bord inférieur du foie du côté du lobe gauche: les anses intestinales sont légèrement distendues par les gaz, les unes d'une couleur rosée, les autres plus pâles : leur position est normale et elles ne présentent aucune adhérence pathologique. Le *foie*, volumineux et déformé, montre

une surface inégale à cause des nombreuses bosselures et de nodules de différente grosseur, d'aspect néoplasique et de couleur blanc jaunâtre et rosé. Il adhère au diaphragme par sa surface supérieure dans un seul point circonscrit à la voûte par un gros nodule et ne présente pas d'autres adhérences pathologiques. Il a pu être extrait sans difficulté, et son poids est de 4650 grammes. Le gros lobe se présente d'une couleur jaunâtre et se trouve occupé par trois gros nodules néoplasiques à peu près de la grandeur d'un œuf de poule, arrondis, d'une couleur jaune rougeâtre, très mous, s'écrasant facilement et dont le centre est occupé par de gros vaisseaux sanguins. Ces nodules sont pourvus d'une capsule assez mince, irrégulière, autour de laquelle on voit le tissu hépatique se disposer concentriquement: d'autres nodules plus petits et plus espacés, sont éparpillés çà et là, et présentent les mêmes caractères que les nodules plus gros. Le parenchyme interposé entre les nodules est ictérique et en dégénérescence graisseuse. Le lobe gauche du foie tout entier est transformé en une masse néoplasique inégale, d'une couleur blanc grisâtre, formant le tissu fondamental de la tumeur, dans laquelle on ne trouve que de faibles traces de substance hépatique. Cette masse est assez dure, et à l'incision elle se montre formée de plusieurs zones d'un tissu blanchâtre, luisant, dans lequel se trouvent disséminés d'autres amas innombrables d'un tissu jaune d'ocre, lobulé, de grandeur variable entre une tête d'épingle et une cerise, qui tendent vers la couleur rosée, évidemment à cause du développement considérable des vaisseaux sanguins. Le stroma, à moitié fibreux, à moitié myxomateux, de la néoplasie s'étend en certains endroits en zones plus grandes: assez nombreux sont les foyers de nécrose et les zones hémorragiques. A la surface inférieure de l'organe se trouve, à proximité du hile, un gros nodule néoplasique presque vide de son contenu et sur ses parois internes on aperçoit mêlé au détritus cellulaire, du sang coagulé: ce nodule, par sa topographie et sa grandeur (celle d'un poing d'enfant), devait, dans son intégrité, exercer une pression mécanique sur les vaisseaux du hile. Les ganglions lymphatiques du hile ne sont pas plus volumineux qu'à l'ordinaire. Les gros vaisseaux biliaires sont légèrement dilatés et l'on peut les suivre jusque dans le parenchyme hépatique: ils sont tout à fait intacts et contiennent de la bile en petite quantité. La vésicule biliaire est flasque, avec peu de liquide biliaire noir. Plus à l'intérieur du hile, la veine porte se trouve obstruée par un thrombus de couleur jaune rosé, friable, d'apparence néoplasique, que l'on peut suivre 5 centimètres environ en dehors de l'organe, et qui se prolonge à l'instar d'un gros mamelon dans la lumière de la veine. *Rate* très volumineuse, indurée et brune. *Capsules surrénales* intactes des deux côtés. *Reins* ictériques, atteints d'une légère néphrite interstitielle chronique et d'une dégénérescence graisseuse de leur substance corticale. *Pancréas* avec un commencement de pancréatite interstitielle. *Utérus* et *ovaires* normaux. *Estomac* avec muqueuse anémique. *Intestins*

avec catarrhe chronique et stase. *Péritoine* parfaitement lisse, sans aucun nodule néoplasique métastatique. *Diaphragme* intact, sauf au point d'adhérence déjà indiqué. *Ganglions lymphatiques* rétropéritonéaux, mésentériques, du bassin, etc., d'apparence tout à fait normale: seulement à l'aine droite se trouve un ganglion lymphatique à peu près gros comme une petite fève, de couleur jaune rosé et d'aspect médullaire.

Thorax: adhérences pleurétiques bilatérales, d'ancienne date. *Cœur* flasque, pâle. *Poumons* parsemés de nodules gris jaunâtre de la grosseur d'un petit pois à celle d'un pois chiche, répandus au-dessous des plèvres viscérales et dans le parenchyme pulmonaire; ces derniers plus espacés. De ces nodules, les uns ont une consistance molle, d'autres sont assez durs; l'apparence en est médullaire. *Ganglions péribronchiques* intacts: dans le reste du poumon, œdème, hypostase et bronchite purulente se bornant au lobe inférieur gauche. *Plèvre pariétale* indemne de toute métastase néoplasique. *Ganglions lymphatiques* du médiastin et de l'aisselle normaux. *Organes du cou* intacts.

Squelette indemne d'aucune métastase.

Épicrise. — Pleurésie d'ancienne date. Néphrite interstitielle chronique. Tumeur primitive d'apparence sarcomateuse du petit lobe hépatique, avec métastases au lobe droit, au diaphragme, au poumon, aux ganglions inguinaux. Thrombose néoplasique de la veine porte. Hydropisie. Ramollissement et hémorragie d'un nodule néoplasique: épanchement hématique dans le péritoine. Légère cachexie.

Examen histologique. — *La tumeur:* Pour plus de brièveté et de clarté, je décrirai d'abord les plus jeunes formations néoplasiques, pour indiquer ensuite les modifications successives qu'elles subissent dans leur développement ultérieur.

Les nodules plus petits, dont plusieurs n'ont pas encore de capsule et se trouvent souvent directement au contact avec les éléments glandulaires du foie, sont constitués par de gros cordons cellulaires en anses, repliés sur eux-mêmes, en S, en fer à cheval, en longues spirales, d'une manière très étrange et très variée, tandis qu'ils s'anastomosent et s'enveloppent étroitement entre eux, laissant au milieu d'eux des espaces canalisés, les uns étroits, allongés, les autres d'une ampleur variable et d'une forme arrondie. A cause de cet entrelacement intriqué de cordons et de canaux, à première vue et aussi en examinant les coupes à un faible grossissement, le nodule apparaît constitué non seulement de cordons cellulaires, mais encore de tubes: et même en certains endroits la formation tubulaire est tellement abondante et caractéristique qu'on dirait ces zones formées d'une quantité de tubes transversalement coupés (fig. 1).

Les éléments cellulaires propres du nodule sont tout à fait caractéristiques et typiques dans leur morphologie uniforme. Ce sont des

cellules très hautes et très minces, en forme de prisme ou de pyramide coupée au sommet, avec protoplasme très clair, doué d'une extrême réfrangibilité et très délicat, vitreux, hyalin, dans lequel on aperçoit, à un très fort grossissement, de fines granulations, distribuées en un réseau protoplasmique très mince et très souvent caché par le plasma cellulaire. Celui-ci est en grande partie dissous par l'alcool et aban-

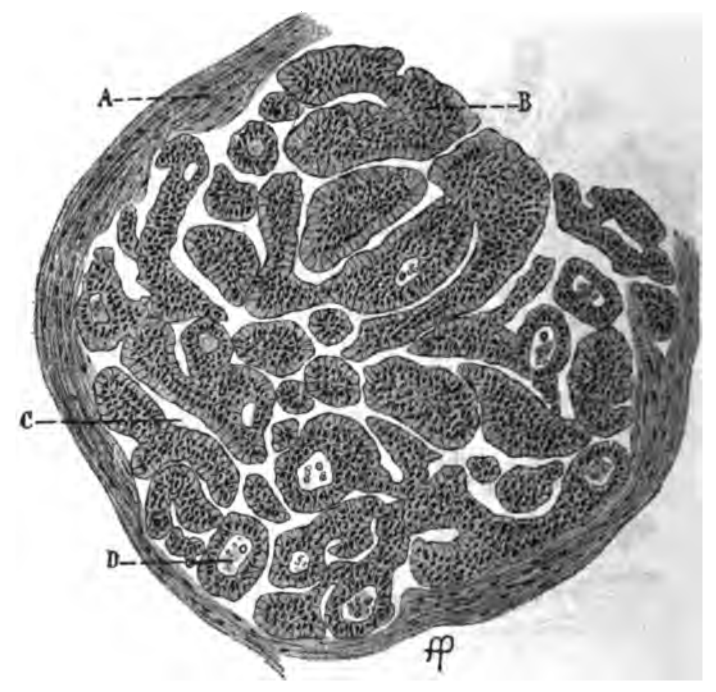


FIG. 1.

A) Capsule de tissu conjonctif fibreux. *B*) Cordons de cellules néoplasiques. *C*) Tubes revêtus de cellules endothéliales. *D*) Petits tubes limités par une membrane anhiste (ligne endothéliale). (Zeiss, oc. 3, obj. A.)

donne la cellule sous forme de gouttes sarcodiques, que l'on aperçoit souvent dans quelques-uns des petits espaces canalisés que je viens de décrire et justement dans ceux qui ont l'aspect de lumières tubulaires (D) : ainsi la cellule subit une vacuolisation plus ou moins abondante et une rétraction qui en modifie la forme. Le noyau est presque toujours arrondi ou ovale, quelquefois d'une forme irrégulière, mais sa grandeur varie toujours entre des limites très restreintes; il est riche en substance chromatophile, disposée en petits amas réunis par un réticule chromatique assez régulier. Quelquefois ils laissent apercevoir de petites vacuoles. Ce qui frappe à première vue c'est sa situation

vis-à-vis du protoplasme cellulaire, il en occupe constamment un des pôles, la base même de la cellule.

Ces cellules se disposent transversalement à l'axe principal du cordon et ne sont liées entre elles par aucune substance intercellulaire, ou bien par un mince cément opalin. Elles se disposent de manière à laisser leurs noyaux toujours du même côté : le cordon se

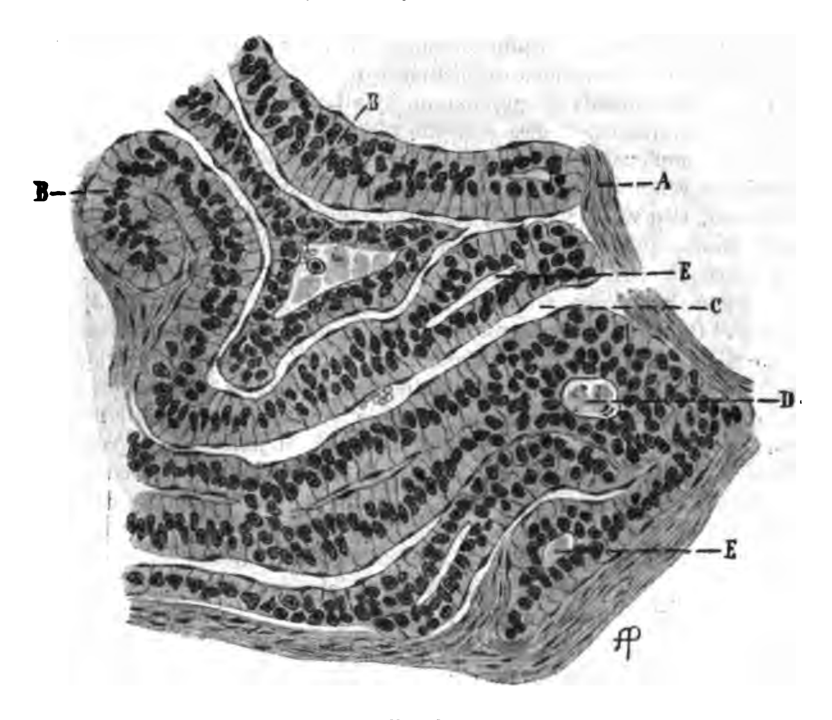


Fig. 2.

A) Tissu conjonctif fibreux qui, de la périphérie du nodule, s'insinue entre les cordons. *B*) Cordons de cellules néoplasiques, qui montrent la disposition caractéristique des noyaux. *C*) Petits vaisseaux revêtus de cellules endothéliales. *D*) Petits tubes limités par une mince ligne endothéliale. *E*) Les mêmes transversalement coupés. (Zeiss, oc. 4, obj. D.)

trouve ainsi souvent rempli par la longueur même des cellules, rangées en palissade (fig. 2), et quand il s'infléchit en formant des anses ou des nœuds serrés, les longues cellules font de même, prenant tout autour du centre de rotation l'aspect des rayons d'une roue. Le cordon ainsi formé n'a pas une membrane propre, mais il est limité des deux côtés par les espaces canalisés indiqués (C, D).

Ici il faut faire tout de suite une distinction : ces espaces canalisés forment deux systèmes différents de canaux, nullement communi-

quants et tout à fait autonomes. Cela est prouvé par des faits dont je parlerai plus tard.

Le cordon n'est pas toujours à un seul rang de cellules, celles-ci sont souvent disposées en double rang. Elles sont alors placées toujours transversalement et se touchent par leurs bases, tandis que les noyaux, dans le centre du cordon, présentent une disposition imbriquée très caractéristique (fig. 2, B). Quelquefois cependant le centre du cordon est occupé, sur un trajet plus ou moins long, par un petit canal irrégulier, limité des deux côtés par les bases des cellules disposées en rang (E) avec leurs noyaux et qui communique visiblement avec ces espaces arrondis ayant l'aspect de petits tubes. Lorsque le cordon est plus gros et plus complexe il est aussi plus irrégulier; il est formé alors de plusieurs rangs de cellules unies ensemble, dont seulement les plus externes, situées à la périphérie du cordon, sont disposées en palissade, tandis que les plus internes, ordinairement de forme polyédrique ou polygonale, se trouvent adhérentes en contact réciproque (fig. 2). Cependant la différence dans la forme de la cellule est seulement apparente et tient exclusivement à la direction de la coupe transversale à l'axe de la cellule, ce qui est d'ailleurs confirmé par les îlots protoplasmiques sans noyau ou qui en contiennent seulement des fragments, selon l'endroit où la cellule a été atteinte par la coupe. C'est dans ces cordons plus larges que s'ouvrent de temps à autre ces espaces à l'aspect tubulaire qui donnent au nodule son aspect caractéristique : preuve évidente que les gros cordons résultent de la fusion de plusieurs petits.

Considéré dans sa plus simple expression, le cordon résulte donc d'une série de cellules disposées en palissade et rangées toutes dans le même sens, par rapport à leur noyau. Il est limité par deux petits vaisseaux bien distincts, l'un à la surface interne du cordon, le long de la file cellulaire du côté des noyaux, l'autre à sa surface externe, du côté du protoplasme cellulaire.

Voilà en quoi consiste la différence entre ces petits vaisseaux. Les premiers, c'est à-dire ceux qui côtoient la masse protoplasmique libre de la cellule (fig. 1, 2, 3, C), suivent toujours un trajet tortueux, conservent presque toujours le même volume et se montrent toujours pourvus d'un endothélium bien différencié, qui sert d'appui à la masse cellulaire, ou directement, ou moyennant un peu de substance cimentante opaline, qui devient plus visible à mesure que le nodule grandit. Bien qu'ordinairement vides, il est facile de reconnaître en eux des vaisseaux sanguins à cause de la présence de quelques globules rouges et quelques leucocytes de différentes formes.

Les espaces canalisés qui restent du côté des noyaux de la bordure cellulaire ou dans le centre de l'entrelacement formé par les cordons (fig. 2, D) semblent avoir un parcours perpendiculaire à ces vaisseaux. Je puis l'affirmer parce que, lorsque les premiers se montrent coupés

longitudinalement, ces derniers, au contraire, apparaissent toujours en section transversale, et vice-versa.

Leur volume et leur forme varient entre des limites très étendues. La plupart de ces canaux sont bordés par un seul rang de cellules. Parfois, dans un point de la périphérie du canal, les cellules se groupent pour se continuer en un cordon plus ou moins régulier (fig. 2, 3).

D'autres fois, au contraire, les canaux mêmes forment le centre

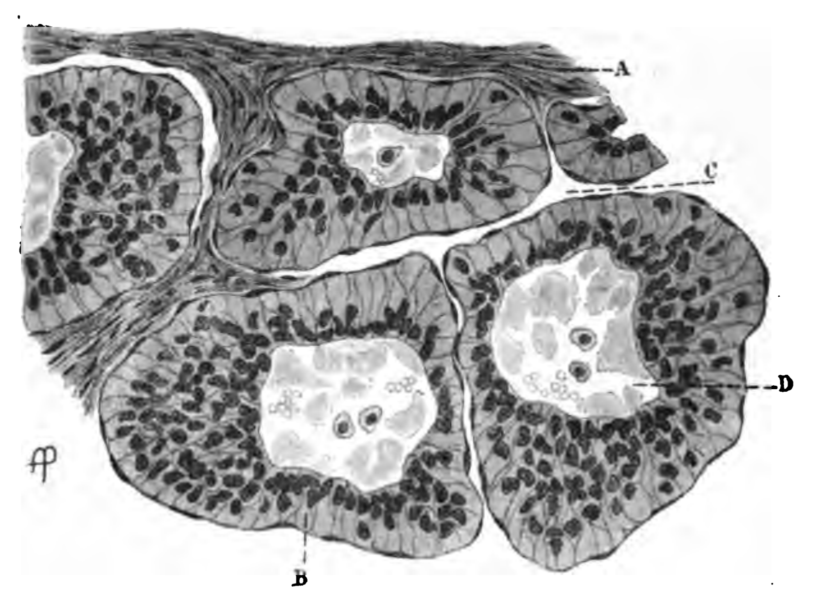


Fig. 3.

A) Tissu conjonctif fibreux. *B*) Cordons de cellules néoplasiques. *C*) Vaisseaux sanguins revêtus de cellules endothéliales, qui courent le long du côté protoplasmique des cellules (artères). *D*) Vaisseaux sanguins délimités par les bases des cellules et revêtus d'une mince membrane anhiste : ils contiennent non seulement des hématies, mais aussi des débris de cellules néoplasiques et de grosses masses irrégulières hyalines et granuleuses (veines). (Zeiss, oc. 4, obj. D.)

d'un gros cordon (fig. 2, D). Cet aspect spécial contribue à leur donner l'apparence de tubes glandulaires, et l'absence d'un véritable endothélium le long de leurs parois, semble confirmer, au premier abord, cette opinion.

En effet, c'est seulement à la suite d'une observation attentive qu'on perçoit les limites de ces espaces formés par une petite membrane, anhiste, très mince, une véritable ligne endothéliale (dans le sens d'Arnold), qu'on dirait être un épaississement de la membrane cellulaire du côté du vaisseau. Le contenu de ces espaces est variable. Parmi

les hématies, ici moins rares, et les abondants leucocytes, on trouve, mêlés, de nombreux débris cellulaires néoplasiques, des fragments de noyaux en caryolyse. Mais à côté de ces produits de régression cellulaire, en train, évidemment, d'être éliminés, on trouve en différents endroits et en quantité variable des masses granuleuses ou vitro-hyalines, de forme arrondie, comme de grosses gouttes sarcodiques, ou plus irrégulières, qui, par leur aspect, ne peuvent être confondues avec aucun des éléments déjà indiqués (fig. 3, D). Et par une étude attentive, on peut encore prouver jusqu'à l'évidence que cette substance parvient dans les vaisseaux à travers les interstices des cellules plus internes et qu'elle provient de celles-ci. Cette substance ne présente pas la réaction de la fibrine, ni aucune des réactions du glycogène, de la substance colloïde ou amyloïde. Au contraire elle se teint faiblement par le carmin, l'acide picrique, l'hématoxyline; par d'autres substances colorantes à base d'aniline on obtient des teintes métachromatiques assez visibles; par le bleu de méthylène, elle se colore en violet; par la safranine, en jaunâtre.

Le contraire se voit en d'autres coupes, mais plus rarement : les vaisseaux pourvus d'endothélium se trouvent au centre même d'une anse formant le centre d'enveloppement du cordon, tandis que les vaisseaux limités par la membrane anhiste suivent en sens longitudinal les cordons sur un trajet assez long. Mais la topographie de la cellule et de son noyau vis-à-vis des lumières des deux vaisseaux n'a point changé, même dans ces endroits.

Les vaisseaux sanguins de plus gros calibre sont assez rares dans le nodule, ils suivent au contraire fréquemment le parcours des bandes connectives qui traversent la tumeur en tous sens. Ils sont doués de parois propres, souvent épaissies ou en dégénérescence hyaline, et montrent parmi les hématies des cellules pareilles à celles de la néoplasie. Leur endothélium est toujours intact et on ne rencontre aucun processus prolifératif dans leurs tuniques.

A mesure que le nodule grossit, il est envahi par le tissu conjonctif qui commence par diviser la tumeur en plusieurs zones, jusqu'à en troubler complètement la structure caractéristique que nous avons déjà décrite. Cette invasion se fait par deux voies. D'un côté le tissu conjonctif périphérique et étranger à la tumeur, qu'il entoure d'une sorte de capsule, envoie de minces branches fibreuses, qui attaquent de toutes parts les cordons. D'autre part, entre les éléments cellulaires mêmes de la néoplasie, se produit une formation centrale, je dirais même endogène, de tissu conjonctif. Le long des étroits petits vaisseaux qui séparent les cordons, l'endothélium s'épaissit et une infiltration lymphoïde commence à se former entre la couche endothéliale et le corps protoplasmique de la cellule néoplasique, précisément dans le ciment dont j'ai déjà parlé. C'est précisément dans cette couche que se forment les cloisons fibreuses plus internes, qui en se fusionnant avec

celles de la périphérie, donnent lieu à la structure alvéolaire des nodules plus grands.

En certaines coupes les cellules de la tumeur se groupent en masses irrégulières, séparées par une mince couche endothéliale adhérente aux cellules mêmes, et qui limite de petits canaux sanguins. Il en résulte une disposition aréolaire ou réticulaire qui se maintient pendant un long trajet.

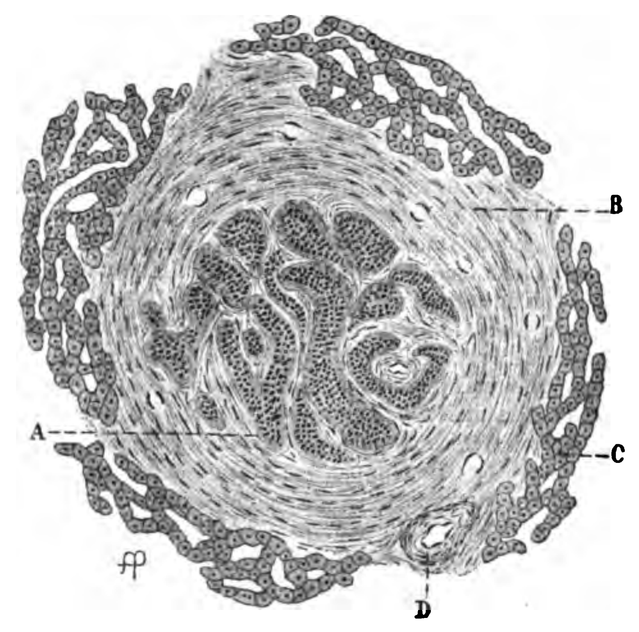


Fig. 4.

A) Tissu conjonctif fibreux. *B*) Groupes de cellules néoplasiques, limités par des cellules endothéliales qui forment les parois des petits vaisseaux sanguins (*C C*). *D*) Vaisseaux sanguins de gros calibre. (Zeiss, oc. 3, obj, D.)

Les cellules de ces groupes sont polygonales, douées de protoplasma hyalin, semblable à celui des cellules des cordons. Elles se trouvent étroitement unies, sans substance intercellulaire, ayant souvent l'aspect de l'épithélium pavimenteux. Aussi dans ces cellules on peut voir que le noyau se place toujours du côté du centre de la masse, tandis que le protoplasme occupe la périphérie (B). C'est précisément dans ces zones que la tumeur prend un aspect qui ferait croire à un sarcome endothélial. Mais au fond il s'agit toujours de la même forme de tissu en cordons, masquée et modifiée suivant la direction de la coupe. Il est remarquable cependant que dans ces aréoles prévalent les phases régressives des cellules néoplasiques pour la complète dissolution du protoplasme

cellulaire : on voit alors les noyaux à leur tour dégénérés, submergés dans une substance vitreuse homogène qui est le résultat de la liquéfaction du protoplasme cellulaire. Aux endroits où la structure alvéolaire de la néoplasie s'est tout à fait établie, par suite de l'accroissement du tissu conjonctif, les cordons restent divisés en fragments par le stroma, rappelant plus ou moins exactement les cordons des nodules plus petits. Très fréquentes sont ici les phases régressives des cellules (atrophie simple, dégénérescence graisseuse, vacuolisation du protoplasme et du noyau, caryolyse, etc.), mais les cellules qui demeurent encore intactes sont plus petites que celles des nodules jeunes, d'une forme arrondie ; elles sont peu plus grandes qu'un lymphocyte. Il faut ici observer que les cellules plus externes des anciens cordons, c'est-à-dire les cellules qui se trouvent plus près de l'endothélium qui limite le vaisseau, persistent plus longtemps. Il s'ensuit que les zones de la tumeur où les processus nécrobiotiques sont plus étendus, se trouvent parcourues par des vaisseaux sanguins bordés par une rangée de cellules, qui donnent au nodule l'aspect d'un périthéliome. Le stroma tantôt rare, tantôt abondant, est d'une structure fibreuse fasciculée avec peu de cellules propres et de rares infiltrations lymphoïdes : il ne montre jamais aucun rapport de continuité avec les éléments de la tumeur. De temps en temps le tissu conjonctif du stroma prend l'aspect myxomateux avec de grandes lacunes lymphatiques et sanguines en phase télangiectasique. On trouve fréquemment de petits nodules néoplasiques, entourés et comme enkystés à leur tour par une capsule régulière plus serrée et bien différenciée du reste du tissu conjonctif environnant. Il donne l'image d'une série de nodules encapsulés antérieurement à la formation du stroma de la tumeur et qui ont subi plus tard la transformation adénomateuse que nous avons décrite.

En résumant nos observations sur la structure de la tumeur, on peut dire qu'il s'agit d'une néoformation nodulaire, constituée par des cordons cellulaires à cours sinueux, résultant de cellules en palissade, caractéristiques et délicates, et qui délimitent deux systèmes différents de vaisseaux sanguins, l'un externe, qui apporte probablement les matériaux nutritifs aux cellules, l'autre dans le centre même de l'entrelacement des cordons, qui recueille les produits de régression et peut-être aussi ceux du métabolisme de la cellule même. Par l'accroissement du nodule les cordons multiplient le nombre de leurs séries cellulaires sans en modifier la forme, tandis que sur les parois des vaisseaux se forme du tissu conjonctif, qui change enfin la structure adénomateuse du nodule en structure aréolaire ou alvéolaire.

Parenchyme hépatique. — Dans la zone interposée entre la grosse masse néoplasique qui occupe le petit lobe et le lobe droit du foie, on trouve un processus cirrhotique intense, en continuité avec celui qui forme le stroma fondamental de la tumeur, et qui se répand par un long trajet dans le parenchyme de l'organe, avec des caractères destruc-

tifs très importants. Cependant il n'a pas un type bien défini, étant très irrégulier dans sa disposition; il est particulièrement étendu et prononcé tout autour de la grosse masse néoplasique et des nodules plus petits qui se trouvent parsemés dans le parenchyme glandulaire, et décroît à mesure qu'on s'en éloigne. C'est ainsi que se forment de larges aréoles fibreuses irrégulières, de tissu conjonctif épais, avec de rares cellules propres, et dans lesquelles on ne trouve plus de cellules hépatiques, mais seulement, de temps en temps, des petits canaux biliaires, dont quelques-uns montrent leur épithélium en voie de régression. Ces zones vont se perdre vers la périphérie dans les grosses branches du même tissu conjonctif fibreux, qui sont parcourues par un plus grand nombre de canaux biliaires. Ici l'on commence déjà à retrouver des zones circonscrites par le tissu hépatique dans lesquelles se fait directement sentir l'influence du grand développement du tissu conjonctif. De grosses branches partent des branches plus petites qui s'insinuent entre les acini hépatiques, les trabécules et jusque dans les espaces intercellulaires, altérant la disposition caractéristique du tissu. Dans ces zones qui montrent les caractères bien connus d'une cirrhose intense multi- et monolobulaire, les trabécules et les cellules hépatiques ont une tendance très remarquable à se transformer en canaux et cellules biliaires. Il en résulte très souvent une prolifération biliaire assez prononcée dans le tissu connectif environnant, qui cependant ne surpasse pas la prolifération biliaire qui se trouve communément dans toute cirrhose veineuse. Loin des nodules la disposition en acini du parenchyme hépatique est parfaitement normale. Seulement de temps à autre, les zones autour de la veine porte sont un peu épaissies, plus étendues et cernées tout autour par un tissu de granulation. Les canaux biliaires préexistants dans les espaces triangulaires sont dilatés, et quelques-uns occupés par de petits calculs biliaires. Une abondante pigmentation biliaire est répandue entre les éléments glandulaires. Ces derniers présentent des phases régressives étendues. La dégénérescence graisseuse est plus généralisée. Il existe aussi des foyers circonscrits de nécrose, par la suite de la stase biliaire et sanguine, foyers où, aux éléments cellulaires du parenchyme détruit, se substitue immédiatement un tissu conjonctif, ainsi que dans les formes cirrhotiques secondaires.

Disséminé dans le tissu hépatique encore intact, se trouvent de très petits nodules métastatiques de la néoplasie, qui se sont évidemment développés dans les vaisseaux sanguins, dont plusieurs portent, dans leur lumière, de nombreuses cellules pareilles à celles de la tumeur, que l'on reconnaît aisément à leur morphologie caractéristique. D'abord ces petits nodules éloignent les trabécules et ensuite leurs éléments se disposent de manière à imiter à peu près la structure des nodules plus grands déjà décrits. Et tandis que les trabécules hépatiques se placent tout autour en séries concentriques, une active infiltration lymphoïde

surgit entre elles, au milieu de laquelle se forme la capsule, dont les fibres sont encore infiltrées par quelques petits canaux biliaires. Les vaisseaux sanguins à moitié dilatés, à moitié normaux, ont leur endothélium tout à fait intact.

Très intéressant et digne de remarque est un petit nodule que j'ai trouvé dans une coupe provenant d'un morceau de la surface supérieure du lobe droit, à 3 centimètres environ en dedans du bord anté-

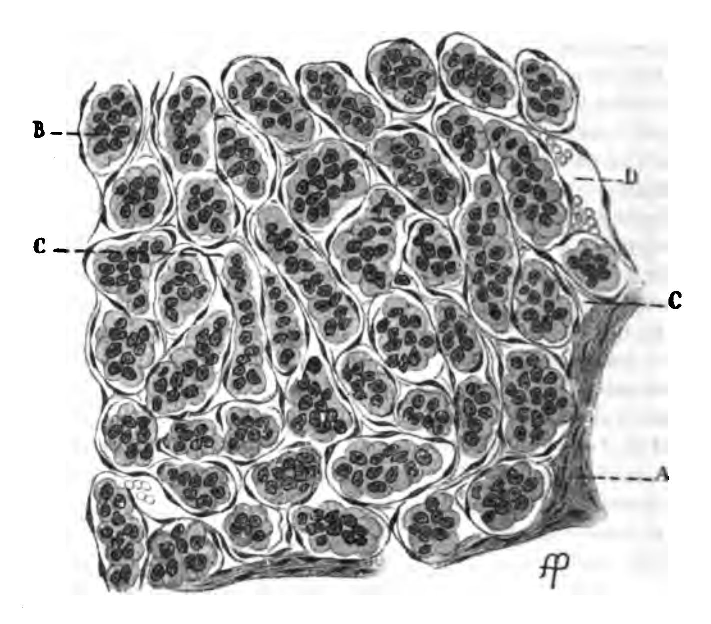


Fig. 5.

A) Cordons cellulaires qui constituent le nodule. *B*) Capsule de tissu conjonctif fibreux. *C*) Trabécules hépatiques. *D*) Vaisseaux sanguins. (Zeiss, oc. 3, obj. A.

rieur, et juste à la limite entre le gros lobe hépatique et le petit. Il est formé de plusieurs cordons sinueux irréguliers pour ce qui est de leur grandeur et de leur parcours; ils se trouvent au centre d'une zone assez étendue d'un tissu scléreux très épais, avec de rares éléments cellulaires propres et plusieurs vaisseaux sanguins (fig. 5). Le tissu conjonctif qui entoure le petit nodule comme une capsule, s'insinue entre les cordons, conservant toujours les mêmes caractères d'ancienne organisation; de manière que le nodule tout entier semble plongé dans cette zone scléreuse (B) complètement indépendante du tissu cirrhotique qui a envahi une partie du parenchyme hépatique. Cette gaine fibreuse s'arrête immédiatement au contact du tissu glandulaire du foie (C), qui est ici parfaitement intact. Les éléments cellulaires qui forment les cordons sont

assez petits, d'une forme cylindrique haute, minces, avec un noyau central en forme de bâtonnet, qui se colore fortement, tandis que le protoplasma reste transparent et incolore. Les cordons formés par leur entrelacement ne ressemblent pas à ceux des nodules néoplasiques; au contraire, les cellules se trouvent groupées irrégulièrement, serrées, sans aucun indice de la formation de ces espaces, qui caractérisaient même les plus petits nodules de la tumeur. Rien n'indique un processus dégénératif des cellules. Je reviendrai plus tard sur l'interprétation de ce nodule spécial.

Nodules du poumon. — Ils imitent exactement la structure des nodules hépatiques, avec les mêmes formations de cordons et des vaisseaux, qui s'alternent suivant leur différente structure. Les alvéoles pulmonaires immédiatement autour des nodules sont complètement occupés par les leucocytes, entre lesquels se trouvent quelques cellules de la tumeur : on en trouve aussi dans les espaces lymphatiques du tissu conjonctif péri-alvéolaire épaissi. La couche séreuse de la plèvre qui revêt les nodules est épaissie.

Ganglions lymphatiques. — L'examen d'un grand nombre de ganglions du hile hépatique et des ganglions rétropéritonéaux, mésentériques, a démontré qu'ils étaient normaux. Deux ganglions inguinaux de droite présentaient des métastases néoplasiques, dont l'apparence n'était pas caractéristique comme celle déjà décrite; elles avaient au contraire un aspect infiltré. Toujours une petite partie seulement de chaque ganglion est atteinte par la néoplasie, qui paraît se trouver ici dans les phases initiales de la métastase.

Capsules surrénales des deux côtés normales.

Pancréas avec épaississement du tissu conjonctif interacineux.

Il nous faut donc avouer qu'à l'examen histologique nous ne trouvons rien qui puisse confirmer le diagnostic de sarcome hépatique formulé d'après les résultats de l'autopsie.

Ce n'est pas ici le moment de s'engager dans une discussion des questions complexes que soulève le sarcome du foie et qui tout récemment m'ont fourni la matière d'une étude minutieuse[1] : je me bornerai donc à rappeler très brièvement les raisons qui assignent à notre tumeur une place tout à fait distincte de celle des néoplasies sarcomateuses décrites jusqu'à ce jour.

Il me semble inutile de remarquer que les nodules de la

1. Pepere, *I tumori maligni primarii del fegato ecc.*, Napoli, 1902.

tumeur diffèrent essentiellement de la texture des sarcomes hépatiques à cellules fusiformes ou arrondies, qui sont les plus anciennement décrits (Lancereaux [1]). De même ils ne rappellent en nulle manière la structure des formes fibro-sarcomateuses; Cesaris Demel [2] a démontré qu'elles proviennent du tissu conjonctif interstitiel de la glande et De Vecchi et Guerrini [3] ont observé des tumeurs semblables engendrées par ce même tissu affecté d'une cirrhose d'ancienne date.

La possibilité qu'il s'agisse d'un angiosarcome endothélial ou périthélial mérite plus de considération; et cela pour les raisons que je vais exposer. En premier lieu, la difficulté souvent assez grande d'établir un diagnostic exact de la nature de ces tumeurs, pourrait toujours laisser le doute d'une erreur dans la recherche histogénétique; secondement, il existe dans certains endroits de la tumeur, et spécialement dans les nodules dont le développement est plus avancé, des points qui imitent avec beaucoup de fidélité l'aspect caractéristique de l'angiosarcome; et enfin il ne faut pas oublier que quelques auteurs (Driessen [4], Hildebrandt [5]) ont considéré comme étant de nature angiosarcomateuse des tumeurs (hypernéphromes) très proches de mon cas. Le diagnostic des tumeurs endothéliales se base exclusivement sur l'examen histogénétique qui seul peut nous offrir des résultats sérieux : et si à l'égard des tumeurs endothéliales du foie nous pouvons affirmer qu'il existe à présent des éléments suffisants pour en établir le diagnostic anatomo-clinique (Maffucci [6], Pepere [7]), il n'est pas pour cela moins vrai que les particularités de structure des endothéliomes et la morphologie des éléments cellulaires dont ils sont constitués, ne sont nullement suffisantes, dans la plupart des cas, à établir la véritable nature de la néoplasie. Ainsi dans mon cas : les zones de la néoplasie où les cellules serrées

1. Lancereaux, *Traité d'anat. path.*, I, 1875.
2. Cesaris Demel, *Arch. per le Sc. med.*, XXIV, 1900.
3. De Vecchi e Guerrini, *La Riforma medica*, XVII, 1901.
4. *Loc. cit.*
5. *Loc. cit.*
6. Maffucci, *Il Movimento medico-chirurgico*, XIII, 1881.
7. *Loc. cit.*

prennent une forme polyédrique, et sont subdivisées en petits groupes par de minces cloisons conjonctives, qui semblent presque délimiter des alvéoles ailleurs, la disposition en cordons et tubes irréguliers de ces mêmes éléments, le grand nombre d'espaces et de canaux vasculaires, les rapports intimes que contractent avec ces derniers les éléments cellulaires : tout cela rappelait parfois avec beaucoup d'évidence les endothéliomes du rein ou bien, dans d'autres endroits, ceux que j'avais eu autrefois occasion d'observer dans le foie, la mamelle et l'utérus. Et l'aspect angiosarcomateux de la tumeur devenait plus évident là où la persistance d'une couche plus ou moins épaisse de cellules néoplasiques autour des vaisseaux, reproduisait avec assez de fidélité l'image du sarcome périthélial et de l'angiosarcome plexiforme, avec la disposition caractéristique en manteau des éléments cellulaires.

Mais, comme je l'ai démontré à l'examen histologique, il ne s'agit ici que des phases progressives ou régressives de la tumeur, dont il ne saurait être possible de déduire un juste critérium de la vraie nature de la néoplasie; en effet, dans ces mêmes endroits l'on voit se modifier profondément, en même temps que la structure du nodule, la morphologie caractéristique des éléments cellulaires.

A ce propos je me permets de rappeler que l'uniformité de la morphologie de la cellule néoplasique, que dans notre cas nous trouvons modifiée seulement dans les nodules subissant des processus régressifs, est tout à fait contraire à la nature des endothéliomes. En effet, un des caractères les plus saillants de ces tumeurs semble être, d'après mes recherches et les observations d'autres auteurs, un polymorphisme très évident des éléments cellulaires.

Mais toutes ces considérations ne présentent que peu d'importance et c'est tout simplement d'après l'examen histogénétique en tout négatif, que nous sommes amenés à rejeter cette hypothèse. Et bien que partout avec évidence le parenchyme glandulaire se comporte passivement vis-à-vis de la prolifération de la tumeur (comme toujours dans les formations sarcomateuses), l'examen le plus soigné portant

sur les points les plus favorables, c'est-à-dire sur les limites entre les nodules et le tissu du foie, ne permit jamais d'apercevoir aucune altération initiale et progressive des vaisseaux sanguins (endothélium-périthélium). On ne retrouve jamais non plus d'altérations dans les tuniques des vaisseaux du parenchyme intact, tandis que, dans le cas des véritables endothéliomes, l'on peut toujours démontrer les premières phases prolifératives de ces néoplasies. L'endothélium des vaisseaux et des sinus lymphatiques des zones que nous venons d'indiquer ne présentait pas non plus d'altérations que l'on eût pu attribuer à un processus prolifératif, en relation avec l'origine de la tumeur, parce que la multiplication des éléments conjonctifs a pour seul but la formation du tissu cirrhotique, qui, partant de la périphérie, envahit peu à peu des zones toujours plus vastes du parenchyme hépatique. On ne peut soutenir, d'autre part, que le développement très avancé de la tumeur nous empêche d'en rechercher les phases primitives en dehors de la masse néoplasique, qui représenterait l'unique produit d'une prolifération développée dans le lieu même où la néoplasie siège actuellement. En premier lieu, la théorie du développement unicentral des tumeurs issues des éléments propres d'un organe (Ribbert[1]) est bien loin de trouver dans le foie des arguments à son appui, tandis que les recherches plus récentes, conduites d'après des critériums histogénétiques très rigoureux, semblent plutôt confirmer indirectement la théorie multicentrale. Plus important encore est le fait que dans les endothéliomes le développement ultérieur se trouve aidé par la continuelle répétition, dans les vaisseaux mêmes des nodules néoplasiques, des premières phases de leur développement : en effet on y retrouve toujours les caractères spécifiques de la formation embryonnaire des vaisseaux.

Après avoir ainsi exclu tout doute sur l'origine possible de la tumeur aux dépens des éléments du tissu conjonctif de la glande et de ceux de ses vaisseaux sanguins et lympha-

1. Ribbert, *Deutsch. med. Woch.*, 1895-1896; *Path. Wachsthum der Gewebe*, Bonn, 1896; *Lehrbuch der allg. Path.*, 1901.

tiques, il fallait rechercher le terrain d'origine de la néoplasie dans les éléments épithéliaux de l'organe, et en premier lieu dans les cellules hépatiques qui, d'après mes recherches, donnent naissance à des néoplasies avec beaucoup plus de fréquence que les cellules des vaisseaux biliaires. L'absence d'un vrai processus cirrhotique généralisé, qui à l'autopsie m'avait fait exclure le diagnostic d'épithéliome hépatique (puisque je suis d'avis que la cirrhose accompagne toujours les tumeurs qui prennent naissance des épithéliomes du foie) ; l'absence de toutes ces altérations, décrites par les auteurs avec plus ou moins de détails, que les cellules du foie subissent pendant leur transformation en cellules néoplasiques; le rôle tout à fait passif du parenchyme glandulaire vis-à-vis de l'invasion néoplasique; l'absence de toute zone de passage entre le tissu hépatique et le tissu néoplasique, et la délimitation tranchée entre les deux tissus là où ils se trouvent en contact; tout cela suffisait à exclure cette hypothèse, même si les caractères morphologiques des éléments cellulaires néoplasiques, si différents de ceux de l'adénome hépatique qui répètent toujours plus ou moins exactement le type glandulaire primitif, ne l'eussent déjà éloignée.

Pour la même raison on ne peut accepter comme probable une genèse de la néoplasie aux dépens des éléments cellulaires des petits vaisseaux biliaires, tandis que le seul fait de ne pas retrouver des phases de processus prolifératifs dans les canaux biliaires préexistants, ne laisse *a priori* aucun doute à ce sujet. En effet, à l'endroit même où s'est produite une néoformation des petits canaux biliaires par l'effet du processus cirrhotique, celle-ci se trouve toujours limitée aux couches capsulaires des nodules et en proportion avec la cirrhose elle-même et avec l'atrophie partielle consécutive du parenchyme hépatique.

Une dernière hypothèse pouvait être faite sur l'origine du néoplasme aux dépens d'un des tissus du foie : à savoir, si par hasard les éléments des glandes mucipares répandues dans l'épaisseur des vaisseaux biliaires de plus gros calibre, n'y avaient point participé. Mais bien que dans quelques

coupes de la tumeur les cellules néoplasiques rappellent par leur forme les cellules mucipares différenciées, ou cellules mucipares glandulaires proprement dites (Renaut[1]), par l'aspect de leur protoplasma et la topographie du noyau, cependant ce critérium est insuffisant pour soutenir une semblable hypothèse. La grandeur de la néoplasie, que les tumeurs des grands vaisseaux biliaires ne peuvent jamais atteindre, la topographie diverse, l'ictère tardif, la complète perméabilité des canaux sur un long trajet à partir du hile, tout cela, en somme, ne peut concorder avec ce qui a déjà été établi dans les recherches cliniques et anatomiques à propos de cette classe de tumeurs (Rovighi[2], Rossoni et Bastianelli[3], Pepere[4], etc.).

Ayant de la sorte exclu de la genèse de la tumeur tour à tour tous les éléments qui constituent le foie dans son stroma aussi bien que dans son parenchyme et dans ses voies d'excrétion, il fallait absolument admettre que la tumeur était originaire de germes d'autres organes inclus dans la glande hépatique.

L'on sait, en effet, que des portions d'organe peuvent très bien rester individualisées dans l'ensemble de l'organe principal, s'isolant du tissu qui les entoure (adénome solitaire du foie, Engelhardt[5], Barbacci[6], Pepere[7]), et que des germes aberrants d'organes et de tissus divers (thyroïde, capsule surrénale, cartilage, tissu musculaire, etc.) peuvent donner naissance à des tumeurs loin de leur siège normal. Mais dans notre cas spécial il fallait admettre que le germe aberrant d'un organe différent avait dû, chose beaucoup plus difficile, rester complètement inclus dans l'épaisseur de la substance hépatique; et c'est pour cette raison que, remontant à l'organogenèse du foie, on devait avant tout prendre en considération la possibilité de germes appartenant à des

1. Renaut, *Traité d'histol. prat.*, Paris, 1899.
2. Rovighi, *Arch. per le Scienze med.*, VIII, 1884.
3. Rossoni e Bastianelli, cité par Patella, *Malattie del fegato ecc.* (*Tratt. di Patol. e Terap. C. e M.*, Milano).
4. *Loc. cit.*
5. Engelhardt, *Deutsch. Arch. für klin. Med.*, Bd 60, 1898.
6. Barbacci, *La Clinica moderna*, VI, 1900.
7. *Loc. cit.*

organes ontogénétiquement semblables. En première ligne se présentait le pancréas. J'avais eu l'occasion moi-même d'observer tout récemment[1] la dissémination des germes pancréatiques dans les feuillets du mésentère, à une grande distance de l'organe principal. Après avoir constaté les rapports assez intimes que le foie et le pancréas ont au début de leur formation, j'étais amené à admettre qu'un groupe d'acini pancréatiques avait fort bien pu rester inclus dans le parenchyme hépatique et que plus tard la tumeur avait précisément pris origine de ce groupe. Mais il n'est possible d'appuyer cette hypothèse sur aucune donnée histologique, puisque toute ressemblance, même lointaine, fait défaut entre la structure de la néoplasie et celle du pancréas et de ses tumeurs. On serait mal fondé à prétendre tirer parti, en faveur de cette opinion, des zones plus anciennes de la néoplasie, où les éléments cellulaires s'étant modifiés et la structure du nodule devenant moins caractéristique, les dissemblances assez évidentes entre les jeunes nodules et les tumeurs pancréatiques se trouveraient encore diminuées. Pour les mêmes raisons il paraît invraisemblable de supposer qu'un groupe de glandes de Brünner soit resté, par un vice d'organogenèse, renfermé dans le foie. En effet, la néoplasie ne présente rien qui ressemble aux tumeurs de la papille de Vater, engendrées par les germes des glandes duodénales ou directement par celles-ci. Et je crois inutile de répéter encore une fois qu'il ne servirait à rien de s'appuyer sur la ressemblance que la cellule néoplasique présente parfois avec celle des glandes mucipares.

Les probabilités en faveur d'une inclusion des germes d'organes ontogénétiquement analogues se trouvant ainsi éliminées, il restait encore à prendre en considération les organes, d'origine diverse, dont le siège se trouve plus loin. Mais pouvait-on soupçonner, après l'examen histologique ci-dessus décrit, que, par un vice de développement très complexe, la tumeur représentât, par exemple, une strume thyroïdienne, ou bien une néoplasie des germes de l'ovaire?

1. Pepere, *Arch. per le Sc. med.*, XXVI, 1902, p. 148.

Bien que, pour déduire un critérium diagnostique dénué de toute espèce de prévention, il fût nécessaire d'indiquer toutes les hypothèses déjà discutées et qui pouvaient présenter quelque vraisemblance pour l'interprétation de la genèse de la néoplasie, cependant, dès l'instant où nous avons dû exclure la participation des tissus du foie, pour admettre celle des germes fourvoyés d'autres organes, on était déjà induit à croire que ces germes eussent dû appartenir à la capsule surrénale.

Et sur ce point il est nécessaire de présenter certaines considérations. Tout d'abord il faut exclure absolument le soupçon que la tumeur soit partie de la capsule surrénale et que dans le foie on en ait seulement la propagation : cela est amplement démontré par les rapports normaux entre les deux organes et par l'intégrité de la capsule même.

J'ai déjà fait remarquer, dans la description histologique de la tumeur, que sa structure n'est pas uniforme dans toutes ses parties, et j'ai insisté aussi sur cette observation que les modifications des éléments néoplasiques tiennent à deux conditions spéciales, à la manière dont tombe la coupe (qui peut faire ressembler à des cellules polygonales celles qui sont seulement des cellules hautes et prismatiques taillées transversalement), ou bien à des métamorphoses progressives et régressives des éléments cellulaires eux-mêmes. Cela ne diminue point la ressemblance de structure entre la tumeur et la glande surrénale; mais c'est certainement dans les nodules plus petits, de récente formation, que les caractères morphologiques des éléments cellulaires doivent être étudiés; puisque c'est proprement chez eux qu'on trouve reproduits exactement (qu'ils soient issus primitivement dans le point où on les observe, ou qu'ils soient métastatiques) les caractères morphologiques des cellules de la capsule surrénale. Et je veux noter de suite que, bien que l'aspect des nodules change avec leur accroissement, on peut cependant toujours les rapporter, ainsi que je l'ai fait observer, au même type de tissu glandulaire, c'est-à-dire à celui de la substance médullaire. En effet, à celle-ci correspondent les vastes zones des nodules plus gros, ainsi que les cordons de ceux qui sont plus jeunes.

Les cordons des cellules hyalines disposés d'une manière serrée et enroulés diversement sur eux-mêmes, se retrouvent exactement reproduits, ainsi que les cordons surrénaux médullaires des mammifères supérieurs (Renaut). L'élément cellulaire est identique, et l'on connaît l'extrême délicatesse du protoplasma des cellules médullaires de la capsule surrénale, qui est telle qu'il est presque impossible, même dans les meilleures conditions, de les obtenir dans leur intégrité. Dans cette tumeur nous retrouvons, un à un, tous les caractères de ces éléments caractéristiques : la forme haute prismatique (Renaut), ou celle de pyramide tronquée au sommet (Guarnieri et Magini[1]), l'abondance du protoplasma, son aspect vitreux dû à la haute réfringence du plasma que l'alcool dissout en rétractant la cellule; le fin réticule protoplasmique formé par des mailles très minces et irrégulières, légèrement coloré en rose par l'éosine, tandis que l'enchilème reste incolore; la présence de ces fines granulations distribuées dans le corps cellulaire qu'Alexander[2] et Carlier[3] comparent aux granulations zymogènes de certaines glandes; la situation spéciale et excentrique du noyau, sa forme et sa structure; la disposition de la cellule perpendiculairement à l'axe principal du cordon; tout, en résumé, concourt à rendre très évidente la ressemblance de la tumeur avec cette couche de la capsule surrénale.

Et l'aspect spécial et caractéristique des nodules, donné par la présence de ces vacuoles arrondies à première vue d'apparence glandulaire, s'explique assez facilement toutes les fois que nous voulons comparer des coupes de la tumeur avec des coupes de capsules surrénales normales; on obtient une disposition plus typique et mieux définie, mais qui ne s'écarte d'aucune façon de la disposition normale, puisque l'aspect du nodule provient, à proprement parler, des rapports réciproques des vaisseaux et des cordons, et de la manière dont ces mêmes vaisseaux arrivent dans les inflexions entremêlées des anses cellulaires.

1. Guarnieri e Magini, *Atti R. Accad. dei Lincei*, IV, s. 4, 1888.
2. Alexander, *Ziegler's Beitr.*, XI, 1892.
3. Carlier, *Anat. Anzeiger*, VIII, 1892-1893.

C'est justement ce qui se passe dans la capsule surrénale, au point que cette disposition des vaisseaux dans la glande normale, là où le cordon se replie (et semble ainsi, sur certaines coupes transversales, tenir la place d'une lumière glandulaire centrale), amena Rabl[1], Pfaundler[2] et même Manasse[3] à admettre que la capsule surrénale fût une véritable glande à développement intravasculaire. Le même rapport entre la cellule et les vaisseaux sanguins est caractéristique pour la structure de la capsule surrénale. De même que tous les histologistes, dans la capsule surrénale normale je n'ai jamais trouvé aucune délimitation des cordons ni aucune membrane propre. Les cellules reposent simplement sur les parois vasculaires, absolument comme les cellules hépatiques sur les capillaires radiés dans le lobule hépatique. Ce fait démontre que, même dans ces productions pathologiques, la capsule surrénale conserve au plus haut degré le type de la glande englobée, ainsi que Renaut le formula.

Un autre fait doit être mentionné : la présence de ces amas irréguliers d'une substance granuleuse ou vitreuse, qui se trouvent dans les vaisseaux et plus spécialement dans ceux qui cheminent à l'intérieur des cordons. Moers[4], Arnold[5], Stilling[6], ont noté le passage des granulations protoplasmiques des cellules surrénales médullaires dans les capillaires veineux, qui forment quelquefois des sinus dans la substance médullaire; et Alexander[7] et Carlier[8] ont noté l'existence de ces mêmes granulations dans la lumière des veines, de la même façon que Auld[9] l'avait observée pour les globules rouges en régression dans la zone réticulaire. Ces cellules des cordons médullaires fournissaient donc une

1. Rabl, *Arch. f. mikr. Anat.*, XXXVIII, 1891.
2. Pfaundler, *Acad. des Sciences de Vienne, Math. Naturw., Cl.*, H. 1-20 (Abth. III, 1882).
3. Manasse, *Arch. f. path. Anat. und Physiol.*, CXXXV, 1894.
4. Moers, *Virchow's Arch.*, Bd 29.
5. Arnold, *Virchow's Arch.*, Bd 35.
6. Stilling, *Arch. f. path. Anat. und Physiol.*, 1887.
7. *Loc. cit.*
8. *Loc. cit.*
9. Auld, cité par Lubarsch, dans *Ergebnisse d. allg. Path.*, I, 1897.

sécrétion interne, dont les veines représenteraient les voies d'excrétion, ainsi que les voies lymphatiques les représentent pour la sécrétion thyroïdienne.

Je confirme complètement ce fait. Certainement je ne puis dire que la fonction des cellules surrénales continue intégralement dans les éléments néoplasiques, cette fonction étant par elle-même peu connue; mais ce qui est certain, c'est que l'élimination d'une substance spéciale, provenant du plasma et s'écoulant dans les vaisseaux en même temps que les débris de la tumeur, continue avec les mêmes modalités. Cette constatation ne doit plus étonner aujourd'hui, puisque l'on ne met plus en doute la fonction spécifique de certaines néoplasies, tant que les cellules ne s'éloignent pas dans leur structure de celle de leur tissu d'origine (Hansemann). Je pourrais aussi rappeler la sécrétion biliaire des adénomes hépatiques (Schmidt[1], Maffucci[2], Pepere[3]), la sécrétion colloïde des métastases des tumeurs thyroïdiennes (Cohnheim[4], Durante[5], Sirleo[6]), la sécrétion muqueuse des adénomes à cellules caliciformes du rectum et la métamorphose kératinique du cancroïde cutané. De plus, on a observé que dans certains carcinomes du pancréas, entraînant la destruction complète de la glande, le diabète sucré ne se produit pas, pas plus d'ailleurs que ne se produit la maladie d'Addison en cas de destruction des capsules surrénales par ses tumeurs.

D'autres auteurs, comme Askanazy[7], s'étant trouvés en présence de tumeurs provenant des germes des capsules surrénales (rein), se sont attachés à définir la nature de cette substance spéciale qu'ils trouvèrent amassée non dans les vaisseaux, comme dans mon cas, mais entre les amas cellulaires mêmes de la tumeur. On peut exclure avec certitude que ce soient là des détritus provenant des éléments cellu-

1. Schmidt, *Virchow's Arch.*, Bd 148.
2. *Loc. cit.*
3. *Loc. cit.*
4. Cohnheim, *Lehrbuch. d. allg. Path.*, Berlin, 1882.
5. Durante, *Trattato di patol. e terap. chir.*, Roma, 1895.
6. Sirleo, *Il Policlinico* (Sez. Ch.), III, 1896.
7. Askanazy, *Ziegler's Beitr.*, XIV, 1893.

laires en régression, ainsi qu'on pourrait d'abord le supposer. Cette substance, par ses caractères histologiques et microchimiques, diffère des substances colloïdes, de la fibrine, du glycogène, dont elle ne présente pas les réactions spécifiques; elle diffère aussi de la substance amyloïde par sa localisation dans le tissu. Il est peut-être exact qu'elle présente une grande ressemblance avec ces substances que von Recklinghausen désigne comme hyalines, puisque sans avoir une affinité très prononcée pour le carmin, le picrocarmin, l'éosine et la fuchsine acide, néanmoins elle se teint un peu au contact de ces substances colorantes. Sur ce sujet je ne puis insister davantage, ne sachant pas vraiment avec quelle autre substance connue on pourrait bien l'identifier; il est probable cependant qu'elle possède en partie les qualités de la mucine, en partie celle des substances hyalines. Ce qui est certain, c'est que cette substance représente un produit d'élaboration cellulaire qui abandonne les cellules pour passer, à travers les interstices intercellulaires, directement dans les vaisseaux. Il me paraît encore important d'ajouter qu'à mesure que la tumeur augmente et progresse, la production de cette substance diminue, au point que dans les nodules plus avancés les vaisseaux n'en contiennent plus trace.

Nous pouvons maintenant distinguer d'une manière définitive les deux espèces de vaisseaux qui parcourent la tumeur et qui diffèrent déjà par leur topographie et leur structure. Ceux qui cheminent le long des cordons à côté du protoplasme libre de la cellule, toujours revêtus d'un épithélium normal et presque toujours vides, sont les artères. Ceux qui se trouvent entre les anses des cordons et qui s'appuient du côté du noyau cellulaire, pourvus d'une simple membrane anhiste (ou ligne endothéliale d'Arnold, Stilling), sont les veines et représentent les voies d'excrétion du métabolisme cellulaire et des détritus des éléments néoplasiques.

On ne peut certes rapporter aucun de ces deux systèmes aux vaisseaux lymphatiques, puisque la tumeur présente à cet égard la même structure que la capsule surrénale nor-

male, ainsi que les recherches de Vialleton[1] l'ont clairement démontré : c'est-à-dire que les lymphatiques ont une importance très secondaire vis-à-vis des vaisseaux sanguins et se trouvent exclusivement dans le tissu conjonctif.

Il est possible de se former aussi un critérium diagnostique, en comparant la structure de cette tumeur avec celle des néoplasies issues avec certitude des germes aberrants de capsule surrénale, par exemple dans le rein, ou mieux encore avec celle des tumeurs propres de la glande surrénale. Insister sur ce fait me paraît inutile, puisque c'est une comparaison que chacun peut faire aisément. J'observerai seulement encore que dans mon cas les caractères de structure du tissu matriculaire se trouvent reproduits avec une fidélité encore plus grande, et que cette structure typique se répète aussi dans les nodules métastatiques de la tumeur, où l'on trouve conservée même la morphologie de la cellule ; dans tous les autres cas décrits, au contraire, il existait toujours des modifications anaplasiques qui déformaient l'image primitive de la néoplasie.

Mais la tumeur provient-elle vraiment de germes appartenant exclusivement à la substance médullaire de la surrénale? Je dois confesser qu'au début je fus induit à supposer qu'il s'agissait plutôt de germes de substance corticale et précisément de ceux de la zone glomérulaire, car j'étais surtout frappé par la ressemblance des cordons des cellules néoplasiques avec celles à anses de l'écorce surrénale (zone des arcs de Renaut). Mais sauf cette disposition que l'on trouve aussi dans la substance médullaire (par exemple du veau, etc.), aucun autre caractère ne rappelait ce tissu. Je n'exclus pas pour cela que les germes de la surrénale parvenus dans le foie soient tous sans exception issus de la substance médullaire; même en faisant appel à l'embryologie, il serait difficile de soutenir le contraire. La présence du petit nodule retrouvé dans l'épaisseur du parenchyme hépatique (fig. 5) suffit pour m'en convaincre, puisqu'il s'agit ici évidemment d'un germe issu de l'écorce de la capsule

1. Vialleton, Leçons recueillies par le Dr Grynfeltt (*Nouv. Montpellier médical*, VII, 1898).

surrénale, ainsi que le décrivirent Schmorl et plus récemment Oberndorfer, et correspondant certainement aux figures qu'en donnent ces auteurs. La disproportion évidente entre la petitesse du nodule, et l'extension et la qualité du tissu conjonctif qui l'entoure, et dans lequel il est encapsulé indépendamment du reste du tissu cirrhotique, la disposition même des éléments cellullaires subdivisés par un épais tissu conjonctif fibreux, rappelent une formation d'ancienne organisation, tandis que les éléments cellulaires propres du nodule ne semblent pas s'accorder avec cette conception. En effet ils sont de plus petites dimensions que ceux de la tumeur, et de forme diverse; ils ne présentent pas de phases régressives et, à la différence des cellules néoplasiques, ils présentent à la coloration les mêmes réactions que les éléments glandulaires.

Si l'on réfléchit aux rapports assez intimes que la capsule surrénale affecte dans les premières périodes de son développement avec le corps de Wolff, on comprend aisément comment ses germes aberrants doivent se trouver disséminés dans la cavité péritonéale et de leurs annexes (Hertwig)[1]. De la même manière il est facile d'expliquer la présence de ces germes dans le parenchyme du rein définitif et plus spécialement dans la substance corticale, en raison de l'étroit rapport de développement entre la surrénale et le mésonéphron.

Pour la présence des capsules surrénales accessoires dans le foie, il est plus difficile de formuler une hypothèse satisfaisante. Schmorl, insistant sur le fait que les germes surrénaux se retrouvent généralement à la surface de contact des deux organes et que leur présence coïncide fréquemment avec l'hétérotopie congénitale du rein droit, suppose que cette dissémination se réalise au moyen d'un encapsulement rapide de petites portions de la surrénale, dont le pouvoir d'accroissement est très limité, dans le tissu hépatique doué d'une force d'accroissement plus grande. Et cela peut bien se produire, alors que les contacts naturels et

1. Hertwig, *Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen*, etc., 1896.

mutuels entre les organes voisins, qui concourent à en régler le développement, n'existent plus. Dans son cas, Obendorfer ayant affaire à un foie atteint d'une prolifération pathologique du tissu conjonctif, et ayant trouvé le stroma de la surrénale aberrante également augmenté et des îlots de cellules surrénales dans le tissu conjonctif qui sépare la face inférieure du foie de la glande située en dessous, en a conclu que plus vraisemblablement les germes ont été séparés de l'organe mère et peu à peu approchés du foie, jusqu'à y adhérer, durant la prolifération pathologique du tissu conjonctif. L'auteur ajoute avoir observé dans la capsule surrénale une dépression, ce qui prouverait que c'est de là que les germes se sont détachés.

Si cette hypothèse est satisfaisante, jusqu'à un certain point, dans les cas cités par ces deux auteurs, elle ne l'est point dans le mien, où il faut croire que la tumeur n'est pas issue des germes surrénaux superficiels, ou du moins pas uniquement de ces germes. En effet, je ne pourrais concevoir comment et pourquoi une tumeur de tissu hétérologue, issue à la surface de l'organe, ait pu envahir une grande partie de la glande, en respectant tout à fait les connexions existant entre elle et la capsule surrénale à son intime contact. Il faut rappeler en outre que la néoplasie s'est développée exclusivement dans le lobe gauche du foie, et que la présence de germes surrénaux encore intacts en pleine épaisseur du tissu hépatique, démontre clairement qu'il a dû se produire dans l'organogenèse de la capsule surrénale des anomalies plus complexes que ne le supposaient Schmorl et Obendorfer dans leurs cas.

Sans énumérer ici la longue série de questions qui se rattachent à l'embryogenèse de la surrénale, il suffit d'indiquer que, même après la revendication de l'origine épithéliale de la glande, que l'on crut pendant longtemps provenir du mésoblaste (Balfour[1], Braun[2], Kölliker[3], Gottschau[4],

1. Balfour, *Handbuch der vergleichenden Embryologie*, II, Iena, 1881.
2. Braun, *Bau u. Entwickelung der Nebennieren*, etc., Würtzburg, 1879.
3. Kölliker, *Entwiklungsgeschichte des Menschen*, etc., Leipzig, 1879.
4. Gottschau, *Arch. f. Anat. und Physiol.*, 1883.

Mitsukuri[1], etc.), on continua à discuter sur la duplicité ou l'unicité de son origine embryologique. Les recherches de Janosik[2], de Mihalkovics[3], celles de Valenti[4] porteraient à croire que l'épithélium germinatif représente le tissu d'origine des deux substances de l'organe, corticale et médullaire, provenant d'une même masse cellulaire, en conséquence d'une différenciation dans la morphologie des cellules, qui se produit dans une période très avancée du développement de l'organe. D'après Valenti la théorie de la double genèse (mésoblastique et sympathique) soutenue par les anciens auteurs (Müller[5], Brünn[6], Remack[7], Kölliker, etc.) fut formulée à la suite d'une interprétation inexacte des faits : ces auteurs auraient pris pour des phases primitives du développement de la glande, celles qui étaient au contraire des phases avancées.

Plus récemment Fusari[8], a cru pouvoir apporter des preuves nouvelles de la double origine de la surrénale. D'après cet auteur, deux espèces d'éléments cellulaires concourent à la formation de la glande : ceux de l'épithélium du péritoine et ceux des ganglions sympathiques. Dans l'accroissement ultérieur de l'organe, les éléments du cœlome se disposeraient de façon à former la substance corticale, tandis que la substance médullaire prendrait naissance des éléments nerveux. Cela confirme en partie, pour les mammifères, les vues de Leydig[9] et de Balfour[10] qui démontrèrent que, chez les poissons, le sympathique et les capsules surrénales prennent origine d'un même blastème. Les premières ébauches de la glande viennent de l'épithélium du péritoine au niveau du tiers supérieur (Janosik,

1. Mitsukuri, *Quarterly Journal of micr. sc.*, N. s. XXII, 1882.
2. Janosik, *Arch. f. mikrosk. Anat.*, Bd 22, 1883.
3. Mihalkovics, *Internat. Monatschr. f. Anat. und Hist.*, Bd 2, 1885.
4. Valenti, *Atti della Soc. Toscana di Scienze naturali*, X, 1889.
5. Müller, Vergl. Anat. der Myxinoïden (*Ab handl. d. Berl. Acad.*, 1835-1845).
6. Brünn, *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd 8, 72.
7. Remack, *Untersuch. über die Entwickelung der Wirbelthiere*, Berlin. 1855.
8. Fusari, *Arch. per le Sc. med.*, XVI, 1892.
9. Leydig, *Anat.-histol. Untersuch. über Fische und Reptilien*, Berlin, 1853.
10. *Loc. cit.*

Valenti), ou moyen (Fusari), du corps de Wolff et en connexion intime avec l'épithélium aux dépens duquel se développeront plus tard les glandes génitales. Ces amas cellulaires donnent origine par prolifération à des cordons qui pénètrent dans le mésenchyme au-dessous de l'aorte et des veines cardinales. Une partie de ces cordons donnent origine aux cordons génitaux, l'autre à d'autres cordons et lobules (séparés des premiers par des veines) qui ne représentent autre chose que la portion épithéliale (celle dont va ensuite dériver la substance corticale) de la glande surrénale. La portion médullaire est formée par des cordons cellulaires détachés des cordons limitrophes, situés derrière les bourgeons épithéliaux des capsules. Ces cordons s'insinuent entre les lobules de leur côté interne et dorsal, et s'y développent en groupes cellulaires autonomes, disséminés entre les lobules mêmes (poulet), ou groupés au centre de l'organe (mammifères). Ils vont former, à eux seuls, le parenchyme de la substance médullaire : leur structure lobulaire est bientôt effacée, et tous les éléments du cœlome sont peut-être éliminés.

Voyons maintenant laquelle des hypothèses qui s'efforcent d'expliquer la dissémination des germes de surrénale dans le foie, mérite le plus de faveur d'après cette sommaire récapitulation de l'histogenèse de la capsule surrénale, telle qu'elle résulte des recherches les plus récentes. Puisque la tumeur paraît provenir, à en juger par sa structure, exclusivement de la substance médullaire, et puisque cette substance est de formation secondaire (Jniba), l'on peut affirmer avec certitude, que la dissémination des germes a eu lieu à une époque assez avancée du développement de la glande. Et s'il m'est permis de remonter d'un fait histogénétique à une réflexion d'ordre pathologique, je dirai tout de suite que je tiens pour plus conforme à la vérité l'hypothèse d'une double genèse de la capsule surrénale. En effet, si vraiment la substance médullaire est tout simplement le produit d'une transformation de la substance corticale, d'après ce que l'on observe constamment dans toutes les tumeurs, nous devrions trouver quelque part dans la néoplasie une répétition des

phases embryonnaires primitives: ainsi, les adénomes issus des cellules hépatiques se développent avec les formes tubulaires du foie embryonnaire ; ainsi les épithéliums de l'ovaire et de la thyroïde reproduisent toujours les phases primitives de développement, qui précèdent celle de leur structure normale et définitive. L'origine de la substance médullaire aux dépens du sympathique trouve encore un argument à son appui dans ce fait, que les germes de la surrénale que l'on rencontrait dans le plexus cœliaque et dans les autres ganglions du sympathique, de même que leurs proliférations néoplasiques, présentaient toujours la structure de la zone médullaire, jamais celle de la substance corticale seulement.

Les recherches de Fusari nous prouvent encore qu'un nombre assez considérable des lobules épithéliaux qui prennent part à l'ébauche des capsules, n'entrent pas dans leur constitution définitive ; ce qui nous explique amplement la présence assez fréquente de glandes surrénales surnuméraires, qui peuvent être constituées de la seule substance corticale, ou des deux substances en même temps, selon qu'elles contiennent ou non quelques bourgeons du sympathique.

Mais ce qui nous intéresse le plus dans notre cas, ce sont sans doute les rapports que les premières ébauches de la glande contractent non seulement avec leurs propres vaisseaux, mais aussi avec les plus proches vaisseaux des organes environnants. C'est ainsi qu'on peut expliquer la fréquence remarquable de la localisation des germes aberrants de la surrénale sur les tuniques des vaisseaux, et en même temps le fait de trouver ces germes parfois entraînés avec elles si loin de l'organe principal (Du Vernoi, Morgagni, Marchand, d'Aiutolo, Schmorl, etc.).

J'incline à croire que, dans mon cas, les germes surrénaux ont pénétré dans le foie par la même voie, c'est-à-dire disséminés sur les tuniques des vaisseaux hépatiques. Cette hypothèse acquiert encore plus de probabilité si l'on considère, avant tout, que la dissémination du tissu surrénal a dû se produire dans une période assez lointaine du premier

développement de l'organe, c'est-à-dire lorsque la fusion des deux substances, dont il est constitué, était déjà un fait accompli. Or, à cette époque, il n'était plus possible qu'un germe eût pu rester inclus dans le foie à la suite du simple accroissement de ce dernier (Schmorl), puisque, à ce moment de son développement embryonnaire, le foie est déjà pourvu d'une capsule. En second lieu, le grand nombre des vaisseaux environnants, qui pénètrent ensuite dans le foie (artère hépatique, veine porte, veines portes accessoires, etc.), concourt aussi à confirmer notre hypothèse. Je pourrais encore ajouter à tous ces faits les rapports de voisinage entre des gros vaisseaux sanguins et le petit germe de substance corticale rencontré dans le parenchyme hépatique (fig. 5); mais je dois avouer qu'en raison des changements assez considérables que les rapports entre les éléments d'un organe subissent pendant son accroissement, il ne faut attribuer à ce dernier fait qu'une importance tout à fait relative.

La plupart des auteurs qui se sont occupés et s'occupent présentement des tumeurs issues de germes des capsules surrénales, ont eu la préoccupation de rapporter la néoplasie à un type connu. S'agit-il d'un sarcome ou d'un épithéliome? Tant que la capsule surrénale était considérée comme étant d'origine mésoblastique, cette discussion pouvait avoir quelque importance; mais elle ne peut plus y prétendre aujourd'hui. Cependant elle n'a pas encore trouvé une solution définitive.

Sans remonter jusqu'à Virchow, qui insiste sur la difficulté de distinguer le carcinome du sarcome dans certaines tumeurs de la capsule surrénale, nous voyons tout récemment que Grawitz et ses disciples soutiennent la nature sarcomateuse de ces tumeurs, tandis qu'un petit nombre d'auteurs (Horn, etc.), leur assignent une nature cancéreuse. Askanazy voudrait adopter pour la tumeur principale la dénomination de carcinome, ainsi que Weigert dans son cas de *adeno-carcinoma renum congenitum*, si la structure de la tumeur récidivée et des nodules métastatiques n'eût présenté la forme du sarcome classique; il explique l'aspect

cancéreux de la tumeur primitive par la texture du stroma surrénal ; lorsque la structure presque normale du tissu surrénal s'efface, la tumeur prend aussitôt l'aspect sarcomateux. Alessandri, tout en avouant que la morphologie des cellules propres et du stroma est, dans ces tumeurs, de nature à les faire classer dans les néoplasies épithéliales, finit néanmoins par les classer dans les sarcomes, à cause des rapports intimes du réseau sanguin avec les éléments néoplasiques, de la nature endothélioïde attribuée à ces derniers par certains auteurs, et des métastases développées par le moyen des vaisseaux sanguins.

Je ne suis pas, quant à moi, de cet avis et j'estime que la tumeur appartient au type épithélial le plus parfait : l'embryogenèse de la glande surrénale, désormais bien établie, donne à ce sujet une certitude complète. Si cela ne paraissait pas suffisant et que l'on voulût absolument tirer de la structure de la néoplasie le critérium diagnostique de nature, c'est à tort certainement que l'on chercherait du côté des formes nées du tissu conjonctif. On ne peut nier, il est vrai, que la néoplasie affecte parfois une grande ressemblance avec ces « endothéliomes adénomateux » ou « adénomes endothéliaux » décrits par Hansemann dans les os et dans les reins, mais il faut tenir compte que les éléments cellulaires de la tumeur ne restent jamais en contact immédiat avec le sang, dont ils sont toujours séparés par une couche endothéliale plus ou moins épaisse, disposée comme dans la capsule surrénale normale, qu'on a comparée avec raison, à cause de ses rapports avec l'épithélium et les vaisseaux, au foie tubulaire ou mieux encore au foie embryonnaire.

En excluant une cause unique dans l'étiologie des tumeurs, ce problème difficile tend désormais à recevoir une solution satisfaisante ; et sans donner une valeur exagérée, comme facteurs étiologiques, à des faits d'histogenèse, nous pouvons toutefois déclarer, avec chance de dire vrai, que dans l'avenir on divisera les tumeurs en deux grandes catégories : celles d'origine inflammatoire (théorie parasitaire), et celles d'origine embryonnaire, au sens le plus large du mot, c'est-

à-dire résumant toutes ces doctrines auxquelles on reproche aujourd'hui d'expliquer seulement quelques cas spéciaux de néoformations pathologiques. Je trouve même naturel qu'étant données les modalités si diverses que les aberrations organo-génétiques peuvent revêtir dans leur développement, la multiplicité des théories (Cohnheim [1], Remak [2], Ribbert [3], etc.) se trouve en quelque sorte justifiée : toutes ces théories finissent toutefois par admettre un seul critérium étiologique, celui de l'origine tératogénétique. Par mon cas, tout comme par les cas d'enchondrome du testicule ou de la parotide, ou les lipomes du rein (au sens de Grawitz), les kystes dermoïdes et les tératomes eux-mêmes, etc., se trouve amplement justifiée la modification que Remak [4] a introduite dans la théorie des germes congénitaux de Durante [5] et Cohnheim. Il est exact, en effet, que certaines tumeurs naissent des germes embryonnaires dispersés ou disloqués, qui se trouvent ainsi dans un siège anormal (hétérotopie du tissu) et s'y développent en formations hétérologues; et les faits sont là pour le prouver, bien que les nombreuses tentatives expérimentales soient restées à peu près négatives (Leopold, Féré [6], Birch-Hirschfeld et Garten [7], etc.).

Je veux présenter encore une dernière considération sur mon cas, et plus spécialement sur ses caractères anatomo-cliniques, qui firent juger d'abord le malade comme atteint de sarcome hépatique.

En traçant le tableau anatomique et clinique de la sarcomatose du foie [8] j'insistais, dans le diagnostic, sur les faits plus caractéristiques qui peuvent servir à la différencier du cancer (carcinome médullaire, cancer mou, encéphaloïde, etc.) avec lequel on l'a confondue jusqu'à présent. Ces caractères sont : le volume considérable atteint par l'organe, l'absence d'une cirrhose généralisée, la moindre fréquence

1. *Loc. cit.*
2. Remak, Voir dans *Ergebnisse der allg. Pathol.*, 1895-1898.
3. *Loc. cit.*
4. *Loc. cit.*
5. Durante, *Archivi di Palasciano*, 1874.
6. Féré, *C. R. de la Soc. de Biol.*, X, 2, 331.
7. Birch-Hirschfeld und Garten, *Ziegler's Beitr.*, Bd 26, 1899.
8. Pepere, *I tumori maligni primarii del fegato*, Napoli, 1902.

de l'ictère et de l'ascite et leurs causes, le cours plus rapide de la maladie, l'aspect spécial et la couleur des nodules néoplasiques, etc. Ces caractères se trouvent, à la vérité, réunis dans le cas actuel, mais seulement en apparence et sans diminuer en rien la valeur de ce que j'ai soutenu sur les caractères différentiels entre les sarcomes et les épithéliomes hépatiques. Mes considérations reçoivent, au contraire, une ample confirmation par la rareté exceptionnelle de cette observation, qui a pu tromper à première vue le diagnostic clinique et même anatomique. Nous trouvons, en effet, une tumeur épithéliale circonscrite au petit lobe et que l'examen histologique démontre ne pas appartenir au tissu propre du foie : c'est une tumeur, en d'autres termes, qui, bien que développée primitivement dans le foie, ne doit son origine à aucun des éléments cellulaires de celui-ci, et qu'il nous faut considérer au même point de vue qu'une néoplasie secondaire. Voilà pourquoi le tissu cirrhotique se circonscrivait seulement aux zones limitantes entre la néoplasie et le foie sain, représentant ainsi, tout à fait comme dans un nodule de tumeur secondaire, la réaction du tissu normal vis-à-vis d'une production étrangère. Ainsi se trouve confirmée indirectement ma constatation sur la « cirrhose cancéreuse », touchant les rapports très intimes que doit contracter, pendant son développement, l'élément épithélial néoplasique avec l'élément conjonctif, lorsqu'il s'agit d'épithéliomes provenant des cellules propres du foie.

En résumé, si sur la table d'autopsie la tumeur put encore être prise pour un sarcome, l'examen histologique a confirmé pleinement les principes déjà établis sur les tumeurs malignes du foie; principes auxquels on peut ajouter celui que les tumeurs provenant de germes aberrants, en se comportant comme des tumeurs secondaires de la glande hépatique, donnent lieu à un accroissement de la glande, comme les sarcomes primitifs, mais se distinguent de ces derniers par la présence de la cirrhose circonscrite exclusivement à l'entour des nodules. Il en résulte qu'il est toujours difficile de distinguer cliniquement entre ces cas exceptionnels et les tumeurs sarcomateuses, particulièrement dans les cas où,

comme dans celui dont il est question, elles revêtent un caractère de grande malignité.

Pour ce qui est du diagnostic anatomique de ce genre de tumeurs, bien qu'il s'agisse d'un cas isolé, j'ai déjà dit sur quel critérium il se base. J'ajouterai encore l'aspect spécial lobulé des nodules et plus spécialement leur couleur jaune-orange, qui est aussi caractéristique des néoplasmes du rein, qui ont la même origine.

Je terminerai en déclarant qu'une opinion définitive, sur la nature de la tumeur, ne peut s'appuyer que sur l'examen histologique seulement.

En résumant tout ce que ce cas démontre, nous arrivons à ces conclusions d'ordre général et spécial :

1° Des germes de capsules surrénales peuvent, durant la période embryonnaire, rester inclus dans l'épaisseur du parenchyme hépatique, entraînés là, probablement, sur les gaines des vaisseaux qui pénètrent dans l'organe; et de la même manière que ceux qui se trouvent répandus dans la cavité péritonéale (Marchand), ils peuvent être constitués exclusivement de substance corticale, ou bien de substance corticale et médullaire, et plus rarement de substance médullaire seulement;

2° Des éléments propres de ces germes peuvent naître des néoplasies qui représentent, au point de vue histologique et histogénétique, de véritables formes épithéliales et non sarcomateuses (endothéliales) comme la plupart des observateurs l'ont admis pour d'autres tumeurs de la même provenance et de la même structure (hypernéphromes);

3° C'est là le premier cas décrit d'une tumeur hépatique primitive provenant des germes aberrants de capsule surrénale;

4° Même lorsque l'on trouve dans le parenchyme hépatique des germes intacts d'écorce surrénale, il est démontré que la tumeur s'est développée exclusivement aux dépens des germes de substance médullaire, reproduisant, d'une manière caractéristique, la structure de ce tissu, et mettant

en évidence des particularités difficiles à observer dans ce même tissu à l'état normal;

5° La marche clinique et l'aspect macroscopique de la néoplasie, qui avaient pu faire croire à un sarcome, ne sont pas en contradiction avec l'ensemble des caractères anatomo-cliniques de la sarcomatose du foie (Pepere) : les rapports entre la néoplasie et le stroma glandulaire sont de nature à nous faire considérer les tumeurs du foie provenant des germes inclus d'autres organes, comme des véritables tumeurs secondaires de la glande hépatique (encapsulement des nodules, hypertrophie de la glande, cirrhose secondaire, etc.).

En terminant ce travail, j'ai le devoir de remercier mon cher maître, M. le professeur Maffucci, pour l'intérêt et la bienveillance avec lesquelles il a suivi mes recherches.

V

NOUVELLES RECHERCHES CLINIQUES SUR LE POUVOIR LIPASIQUE DU SÉRUM

PAR

MM. Ch. ACHARD et A. CLERC

Dans des travaux antérieurs nous avons fait ressortir l'intérêt que peut avoir, pour les cliniciens, l'étude du ferment découvert dans le sérum du sang par M. Hanriot et décrit par lui sous le nom de *lipase* ou *séro-lipase*[1]. Ce ferment décompose *in vitro* un corps gras, la monobutyrine, et son activité dans le sérum normal et pathologique peut être mesurée facilement par le dosage de l'acidité produite dans cette réaction. Nous avons montré que la diminution considérable de cette activité constitue un signe de mauvais pronostic[2].

Or des discussions se sont élevées récemment sur certains effets chimiques ainsi que sur le rôle physiologique attribués à ce ferment, et même sur ce qu'il convient de désigner sous le nom de lipase. Bien qu'elles aient exclusivement porté sur le côté chimique et physiologique de la question, ces controverses ont été assez vives pour inspirer aussi quelques doutes sur la valeur des résultats cliniques obtenus au moyen

1. Hanriot, Sur un nouveau ferment du sang (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 9 nov. 1896, t. CXXIII, p. 753); — Sur la lipase (*Arch. de physiol.*, 1898, p. 797).
2. Ch. Achard et A. Clerc, Sur la lipase à l'état pathologique (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 13 nov. 1899, t. CXXIX, p. 781); — Sur le pouvoir lipasique du sérum à l'état pathologique (*Arch. de méd. expérim.*, janv. 1900, p. 1). — A. Clerc, Contribution à l'étude de quelques ferments solubles du sérum sanguin (*Thèse* de Paris, 6 février 1902, n° 170).

de la recherche de la lipase dans le sang des malades[1]. Aussi n'est-il pas inutile de revenir sur ce sujet, afin de montrer qu'il n'a rien perdu de son intérêt clinique.

Mais avant de citer de nouveaux faits à l'appui de nos recherches antérieures, il importe de préciser les points en litige.

En 1896, M. Hanriot trouva dans le sérum sanguin un ferment qui dédouble les éthers de la série grasse et en particulier la monobutyrine. Il lui appliqua le nom de lipase, qui paraît avoir été employé pour la première fois par M. Bourquelot pour désigner l'ensemble des ferments dédoublant les matières grasses[1]. C'est cette action du sérum sur la monobutyrine *in vitro* que nous avons exclusivement étudiée dans nos recherches cliniques.

Mais M. Hanriot, poursuivant ses travaux, estima que l'action de ce ferment était plus générale et qu'elle s'exerçait aussi, quoique à un moindre degré, sur les graisses animales en déterminant la saponification des graisses du sang. On était ainsi conduit à en inférer que ce ferment devait jouer un rôle physiologique et intervenir dans l'utilisation des graisses pour la nutrition de l'organisme. C'est là précisément ce qui a été récemment contesté.

M. Arthus, tout en confirmant l'existence d'un ferment sanguin qui décompose le monobutyrine — et dont il propose de changer le nom de lipase en celui de *monobutyrinase*, — a nié que ce ferment pût saponifier *in vitro* les graisses animales surajoutées, en particulier l'huile de pied de bœuf dépourvue d'acides gras[3].

1. Ainsi, à la suite d'une communication de MM. Doyon et Morel à la Société médicale des hôpitaux de Lyon, M. Jules Courmont a paru croire que les publications concernant l'étude clinique de la lipase reposaient sur des erreurs de technique, et n'a pas hésité à proposer de les vouer à l'oubli (*Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux de Lyon*, 2 mai 1902, p. 268).

2. Dans le livre de M. Bourquelot, le mot *Lipases* se trouve seulement à la table des matières pour désigner le court paragraphe qui, dans le corps de l'ouvrage, mentionne l'existence de ferments saponifiant les graisses. — E. Bourquelot, *Les ferments solubles* (*diastases-enzymes*), Paris, 1896, p. 116.

On remarquera l'emploi du pluriel indiquant qu'il s'agit là d'un terme générique, susceptible d'être appliqué à des ferments multiples.

3. M. Arthus, Sur la monobutyrinase du sang (*Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, janv. 1902, p. 56, et mai 1902, p. 455).

MM. Doyon et Morel[1] ont, de leur côté, montré que cette saponification, quand elle se produit au cours des expériences, tient à l'intervention des microbes, car elle fait défaut quand le sérum ou le sang complet est recueilli aseptiquement. M. Hanriot s'est, d'ailleurs, rangé à cette opinion.

En outre, MM. Doyon et Morel, tout en constatant que les éthers gras normaux du sang disparaissent spontanément du sérum recueilli d'une manière aseptique et maintenu plusieurs jours à l'étuve, nient qu'il s'agisse là, comme le pense M. Hanriot, d'un processus de saponification, car ils n'ont pas trouvé que la diminution des éthers du sang s'accompagnât d'une augmentation en quantité équivalente des acides gras et de la glycérine. Ce phénomène est, d'après eux, lié à la présence de l'oxygène et des globules rouges, car il manque dans un sérum conservé dans le vide et soumis à la centrifugation. Mais M. Hanriot n'a pas admis cette dernière conclusion et a soulevé une série d'objections au sujet de ces expériences.

En somme, la discussion porte maintenant sur le point de savoir si l'action saponifiante incontestée que le sérum exerce sur certains corps gras étrangers à l'organisme doit être étendue aussi aux graisses normales. Il est clair que si le sérum est sans action sur ces dernières, on ne saurait actuellement faire jouer au sang un rôle déterminé dans l'utilisation des graisses au sein de l'organisme. Quant à l'action du sérum sur la monobutyrine *in vitro*, elle resterait alors un phénomène assurément digne d'intérêt, mais sans portée pour la nutrition et de signification encore énigmatique pour les physiologistes.

Cependant, si le rôle de ce ferment du sérum qui dédouble la monobutyrine demeure incertain, son existence, du moins, n'est nullement contestable, et de nouvelles preuves en ont

1. M. Doyon et A. Morel, Recherches sur les modifications du sang et du sérum conservés aseptiquement à l'étuve. Fonction lipolytique du sang (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1902. t. CXXXIV); — La lipase existe-t-elle dans le sérum? (*Ibid.*, 1902, t. CXXXIV); — La lipase existe-t-elle dans le sang normal? (*Ibid.*, 1902, t. CXXXIV); — A propos de la disparition des éthers existant normalement dans le sang (*Soc. de Biol.*, 6 juin 1902); — A propos de la lipase (*Ibid.*, 6 juin 1902).

même été données dans les recherches de M. Arthus. On s'est borné, en somme, à lui donner un autre nom : au terme de lipase on a proposé de substituer celui de monobutyrinase dont la signification est plus limitative. On laisse pourtant celui de lipase au ferment pancréatique, qui agit à la fois sur la monobutyrine et les graisses animales[1]. A ce propos, toutefois, on peut remarquer que le mot lipase, de par son étymologie, peut tout aussi bien s'appliquer à une action sur les graisses étrangères à l'organisme que sur les graisses entrant dans sa constitution normale. Il a, d'ailleurs, été proposé par M. Bourquelot pour désigner d'une façon générale les ferments qui saponifient les corps gras. Il n'y a donc pas de raison étymologique ou historique de ne pas considérer le ferment de la monobutyrine comme une lipase[2]. Par contre, un changement de noms ne va pas sans quelques inconvénients, et c'est lui précisément qui a jeté la confusion dans certains esprits et fait naître quelques doutes sur la valeur clinique du ferment étudié par M. Hanriot.

En l'état actuel, il n'y a guère de désavantage à appeler séro-lipase le ferment de la monobutyrine, car la confusion a d'autant moins de chances de se produire que l'action saponifiante du sérum sur d'autres corps gras reste plus douteuse. C'est surtout si l'on mettait hors de contestation l'existence dans le sérum de ferments distincts agissant sur les graisses normales de l'organisme, qu'il importerait de distinguer cette séro-lipase monobutyrinique des autres ferments qui saponifieraient l'oléine, la stéarine ou la palmitine.

Au demeurant, le nom importe moins que la chose, et il doit être bien entendu que ce que M. Arthus appelle monobutyrinase ne fait qu'un avec ce que nous avons recherché — et d'autres cliniciens après nous — sous le nom de lipase.

Examinons maintenant si les objections soulevées par MM. Arthus, Doyon et Morel nécessitent quelques modifica-

1. M. Hanriot a, d'ailleurs, admis dès ses premiers travaux qu'il n'y avait pas identité entre la séro-lipase et la pancréatico-lipase.

2. M. Arthus continue d'ailleurs à se servir des « unités lipasiques » définies par M. Hanriot pour mesurer l'action du sérum sur la monobutyrine.

tions soit à la technique employée pour nos recherches cliniques, soit aux conclusions que nous en avons tirées.

Il est facile de montrer qu'il n'y a lieu de rien changer à la technique. Si, en effet, dans les recherches faites avec les graisses animales par M. Hanriot, l'acidité produite était due à l'action des microbes, ce n'est pas à cette cause que l'on peut imputer le dédoublement de la monobutyrine en présence du sérum.

Tout d'abord, cette action du sérum a son plein effet dans l'espace de vingt minutes, temps trop court évidemment pour qu'on puisse admettre un développement de microbes.

En outre, si l'on opère d'une façon rigoureusement aseptique avec du sérum recueilli purement et des réactifs stérilisés, on obtient les mêmes résultats que par la manipulation faite à la manière ordinaire et sans précautions. Par exemple, le sérum d'un lapin qui donnait 45 de lipase dans la manipulation ordinaire, a donné 44 dans la manipulation aseptique.

Enfin, quand bien même l'action des microbes aurait le loisir de s'exercer dans le sérum avant le dosage, elle n'augmenterait nullement le dédoublement de la monobutyrine. Ce serait plutôt le contraire qui aurait lieu, car la lipase semble s'affaiblir par la putréfaction du sérum, quoiqu'elle offre à cette putréfaction une remarquable résistance. Ainsi le sérum d'un malade atteint de pleurésie interlobaire, qui donnait 11 de lipase aussitôt recueilli, donna ensuite, lorsqu'il eut été abandonné à la putréfaction dans l'étuve à 37° pendant 8 jours, le chiffre de 9,5; puis au bout de 15 jours, le taux lipasique était de 12, et au bout de 34 jours, de 10,5. Le sérum d'un pneumonique, donnant 15 de lipase aussitôt recueilli, donna 14 au bout de 8 jours d'exposition à l'air, à la température ordinaire.

On voit donc que la technique simple indiquée par M. Hanriot et suivie par nous, puis par d'autres, dans les recherches cliniques, est parfaitement suffisante et échappe

1. La plupart de nos sérums ont, d'ailleurs, été examinés dans les 24 premières heures après avoir été recueillis.

complètement aux critiques dont était passible la technique de la saponification des graisses animales par le sérum.

En second lieu, les conclusions que nous avions tirées de nos recherches cliniques échappent de même aux objections formulées dans les travaux récents à l'égard du rôle qui reviendrait à la lipase du sang dans l'utilisation des graisses de l'organisme.

En effet, si ce rôle présumé a été pris par quelques cliniciens comme base de certaines théories sur l'utilisation des graisses à l'état pathologique, nous nous étions abstenus, pour notre part, de semblables déductions. Nous avions même fait ressortir que, contrairement aux prévisions de ces théories, on trouve souvent l'activité lipasique assez grande chez les sujets obèses et florissants, tandis qu'elle est diminuée chez les sujets émaciés et cachectiques. Nous avions simplement établi, par la comparaison des faits que nous avions rassemblés, une relation de coïncidence entre la diminution du pouvoir lipasique du sérum et la déchéance générale de l'organisme, et nous en avions tiré un signe de pronostic[1]. Pour établir ce rapport, il n'était pas besoin de savoir quelle fonction remplit dans la vie de l'organisme sain ou malade le ferment qui agit sur la monobutyrine, pas plus qu'il n'est indispensable de connaître la théorie de la fièvre pour apprécier la valeur clinique de la thermométrie.

D'ailleurs, nos conclusions ont été vérifiées par M. Carrière qui avait fait ses recherches en même temps que nous et d'une façon tout à fait indépendante[2].

Depuis, enfin, nous avons recueilli plusieurs observations qui les confirment.

Dans nos premières recherches, nous avions surtout comparé chez divers malades le pouvoir lipasique du sérum et nous avions noté que l'abaissement marqué indiquait un état grave. C'est aussi ce qui ressort des cas suivants[3].

1. C'est à peine si, sur plus de 150 cas, nous avons relevé deux exceptions.

2. Carrière, Variations de la lipase à l'état normal et pathologique (Soc. de Biol., 29 déc. 1899).

3. Rappelons que le taux normal de la lipase dans le sérum humain est compris entre 15 et 20.

Observation I. — Guér... (Henriette), âgée de 45 ans, entrée le 11 juin 1902, salle Laënnec, n° 3. — *Pneumonie* du sommet droit, datant de 9 jours; température 39°,4, pas de dyspnée, état général bon en apparence. Le 15 juin (13e jour de la maladie), la défervescence ne s'est pas faite et le souffle s'étend dans toute la hauteur du poumon droit. Le 18 juin (16e jour), dyspnée vive.

Lipase (18 juin) : 6,5.
— (20 juin) : 5.

Mort le 21.

Autopsie : Poumon droit très volumineux formant un bloc dense; tout le lobe supérieur est grisâtre, ramolli, infiltré de pus.

Obs. II. — Dub... (Jules), âgé de 57 ans, entré le 11 juillet 1902, salle Bichat, n° 2. — *Leucémie* paraissant avoir débuté il y a 2 mois. Adénopathies multiples, hypertrophie du foie et de la rate. Faiblesse, anémie prononcée. Examen du sang: globules rouges 2136000; leucocytes 158000 par millimètre cube; formule leucocytaire : lymphocytes 85, mononucléaires 12, polynucléaires?

Lipase (17 juillet) : 8,5.

Il est intéressant de comparer entre eux les deux cas suivants dans lesquels il s'agit de deux femmes ayant toutes deux les mêmes lésions locales de tuberculose urinaire fort étendues, mais très différentes entre elles par l'état général : l'une, très cachectique, avait des cavernes pulmonaires, et sa lipase était à 9, tandis que chez l'autre, dont les poumons étaient à peu près indemnes et l'état général satisfaisant, la lipase était à 16.

Obs. III. — Sauv... (Victorine), âgée de 37 ans, entrée le 23 juillet 1902, salle Magendie, n° 14. — *Tuberculose urinaire et pulmonaire.* Douleurs vives à la miction, ténesme, rein droit volumineux et très douloureux, polyurie trouble, urines purulentes. Prolapsus utérin et rectal. Signes physiques de cavernes aux deux sommets; température oscillant de 38° à 39°,5.

Lipase (6 août) : 9.

Sortie sur sa demande au commencement de septembre dans un état de cachexie profonde.

Obs. IV. — Désu... (Marie), âgée de 27 ans, entrée le 25 juin 1902, salle Magendie, n° 20. — *Tuberculose urinaire.* Soignée quelques mois avant pour une pleurésie, suivie de douleurs vives dans le flanc droit. Mictions douloureuses, besoins fréquents. Le rein droit est gros et dou-

loureux. Polyurie trouble, pyurie permanente, quelques hématuries. Pas de fièvre.

La séparation des urines, pratiquée par M. Luys, montre que le rein droit, qui est douloureux, est presque le seul qui sécrète. Le rein gauche, à peu près inactif, a été enlevé par la suite par M. Michon : il était très atrophié et réduit au volume d'une amande.

Lipase (31 juillet) : 16.

Opération le 30 août. Guérison.

Dans le cas suivant, on pensait à une fièvre typhoïde grave et l'on portait un pronostic des plus sombres. Or la lipase était presque normale et l'issue fut favorable.

Obs. V. — Gourd... (Émile), âgé de 15 ans et demi, entré le 3 janvier 1902, salle Bichat, n° 13. — *Fièvre typhoïde* datant de 4 jours. Adynamie profonde, incontinence des matières et de l'urine; aspect pâle et cachectique, amaigrissement considérable. Dyspnée, râles dans toute la poitrine, avec prédominance au sommet droit, faisant craindre une granulie. Diarrhée, taches rosées, rate grosse, réaction d'Ehrlich, sérodiagnostic positif; le bacille d'Eberth est retiré de la rate par ponction. Température 39°-40°.

Lipase (6 janvier) : 13.

La température commence à baisser le 20 janvier. Les râles diminuent dans la poitrine et se localisent aux bases. Apyrexie complète le 26 janvier.

Le malade, qui pesait 32 kilogrammes le 12 février, en pesait 39 le 26.

Sorti le 5 mars. Lipase : 14.

Il est intéressant aussi de suivre chez un même sujet, à différentes phases de la maladie, les variations du pouvoir lipasique du sérum. Dans nos travaux antérieurs, nous en avions déjà rapporté plusieurs cas.

Ainsi, un diabétique, hyperlipasique comme c'est souvent le cas, avait 21 de lipase ; son état déclinant, deux mois plus tard, il n'en avait plus que 16, et trois semaines après il mourait. Chez un malade atteint d'abcès du foie et d'amylose, la lipase était tombée dans l'espace de six semaines de 14 à 8, et la mort était survenue douze jours après ce dernier dosage.

Voici un nouveau cas dans lequel l'abaissement prolongé et très marqué de la lipase indiquait, malgré une amélio-

ration fugace, un pronostic défavorable. En effet, le malade atteint de pleurésie purulente à pneumocoque et opéré de l'empyème n'a pu faire les frais de la réparation des lésions infectieuses.

Obs. VI. -- Nav..., âgé de 18 ans, entre le 6 juin 1902, salle Bichat, n° 19. *Pneumonie* de la base gauche, datant de 4 jours. Défervescence le 8 juin. Mais aussitôt la température remonte, oscillant entre 38° et 40° ; il existe une névralgie phrénique très douloureuse, et des signes de pleurésie apparaissent. Une ponction exploratrice montre qu'il y a une lame de liquide séro-purulent contenant du pneumocoque.

Lipase (19 juin) : 10,5.

De nouvelles ponctions exploratrices, à quelqurs jours d'intervalle, restent négatives.

Lipase (23 juin) : 10.
— (26 juin) : 13.
— (30 juin) : 11.

La température reste élevée, l'état général s'altère.

Lipase (4 juillet) : 8.
— (8 juillet) : 7,5.
— (15 juillet) : 6.
— (22 juillet) : 9.
— (29 juillet) : 6.
— (4 août) : 6,5.

Un empyème de nécessité apparaît sur la ligne axillaire gauche, au niveau des fausses côtes.

Lipase (11 août) : 5,5.

Opération de l'empyème le 12 août. Le malade est extrêmement faible.

Lipase (13 août) : 5,5.

L'état général se relève un peu les jours suivants ; l'appétit est un peu meilleur.

Lipase (16 août) : 8,5.
— (20 août) : 11.

La plaie pleurale s'infecte de bacille pyocyanique.

Le malade s'affaiblit, ne mange plus. Il se développe aux membres inférieurs une double phlegmatia, et des eschares se forment au sacrum.

Lipase (27 août) : 6,5.

Mort le 8 septembre.

Autopsie : La base du poumon est creusée d'une cavité correspondant à une pleurésie purulente primitivement diaphragmatique qui a gagné ensuite la grande cavité pleurale.

Dans le cas suivant, le malade, atteint de vomique, due

sans doute à une pleurésie interlobaire, avait une fièvre qui ne cédait pas et son état général allait en s'affaiblissant, en même temps que sa lipase tombait à 8.

Obs. VII. — Déc... (Louis), âgé de 46 ans, entré le 4 juillet 1902, salle Bichat, n° 8. *Vomique* survenue la veille, après quelques jours de fièvre, accompagnée de toux et de dyspnée. En arrière, légère matité oblique, respiration un peu soufflante à la partie moyenne, râles humides à la base. Expectoration purulente et abondante. Température 40° le soir.

Lipase (10 juillet) : 10.
— (22 juillet) : 11.

La température, qui s'était abaissée pendant un jour au-dessous de 38°, remonte à 39°. Expectoration toujours abondante et purulente.

Lipase (31 juillet) : 8.

Le malade sort sur sa demande le 10 août.

Inversement, dans les cas heureux, il arrive que la lipase remonte quand l'état s'améliore. Ainsi, dans nos recherches antérieures, nous avions trouvé la lipase à 8, au plus fort d'une fièvre typhoïde grave, puis, un mois après, en pleine convalescence, elle était remontée à 14. Dans une autre fièvre typhoïde avec complications multiples et phlegmon de la jambe, nous avions vu la lipase descendre successivement à 12, 11, 10, 9, 8; puis, l'incision du phlegmon faite, et le malade guérissant, un mois après, elle se relevait à 14. Dans une pneumonie avec état typhoïde, la lipase, tombée à 9 à l'arrivée de la maladie, remontait à 14 au bout de 15 jours.

Dans une autre pneumonie grave, la lipase descendait de 12 à 8 au moment de la défervescence, mais se relevait à 13 neuf jours après.

Voici de nouveaux cas dans lesquels nous avons assisté à cette ascension de la lipase chez des malades guérissant d'affections graves : pneumococcie péritonéo-pleurale, broncho-pneumonie prolongée.

Obs. VIII. — Prist... (Léonie), âgée de 26 ans, entrée le 2 avril 1902, salle Magendie, n° 20. — *Péritonite suivie de pleurésie purulente à pneumocoques ; syphilis secondaire coexistante.* Douleurs abdominales vives,

fièvre (39°,2), pouls petit et rapide (136°), vomissements verdâtres, diarrhée, herpès labial; un peu de submatité et quelques râles sous-crépitants à la base droite. Le 6 avril, disparition presque complète de la douleur abdominale, signes de pleurésie très nets à la base droite. Une ponction exploratrice (9 avril) ramène du pus contenant le pneumocoque.

Lipase (10 avril) : 8.

Opération de l'empyème le 11 avril. Suites opératoires normales. Persistance assez longue des vomissements et de la diarrhée.

Lipase (13 avril) : 14.

Obs. IX. — Poche... (Clémence), âgée de 63 ans, entrée le 18 juin 1902, salle Laënnec, n° 15. — *Broncho-pneumonie* à début brusque, datant de la veille; frisson, point de côté, crachats visqueux, température 39°,8, râles fins à la base droite et aussi, moins nombreux, à la base gauche.

Lipase (19 juin) : 12.

Les jours suivants, moins de râles à droite, mais plusieurs foyers de râles fins à gauche; dyspnée vive; température de 40°,5 à 39°.

Lipase (22 juin) : 8.

La température décroît lentement jusqu'à 38°.

Lipase (26 juin) : 9,5.

La température reste entre 38° et 37°.

Lipase (30 juin) : 10,5.

Puis, de nouvelles poussées fébriles se produisent; un foyer de râles apparaît sous l'aisselle gauche (6 juillet). La résolution est très lente.

Lipase (15 juillet) : 11.

Enfin la température devient à peu près normale, l'état général se remonte. L'urine redevient normale (1500 à 2000 centimètres cubes).

Lipase (22 juillet) : 15.

Enfin, dans l'observation suivante, la lipase s'est maintenue à un taux assez bon, chez un malade atteint de pleurésie purulente tuberculeuse, chez lequel les ponctions successives, suivies d'injections d'air dans la plèvre, ont produit un soulagement marqué avec conservation d'un état général assez satisfaisant.

Obs. X. — Pluy..., âgé de 28 ans, entré le 23 mai 1902, salle Bichat, n° 12. *Pleurésie purulente tuberculeuse*, dont le début paraît remonter à 5 mois.

Signes de gros épanchement. Fièvre. On fait plusieurs ponctions suivies d'injections d'air stérile dans la plèvre.

Lipase (19 juin) : 11.
— (30 juin) : 10,5.
— (17 juil.) : 12,5.

Le malade sort le 27 juillet, très soulagé. Il rentre le 4 août, très dyspnéique. L'épanchement est de nouveau très volumineux. On fait de nouvelles ponctions avec injection d'air, qui soulagent toujours le malade.

Lipase (16 août) : 14.

L'état général se maintient bon, malgré une fièvre variable (oscillant entre 37° et 39°).

Le 2 octobre, en allant à la selle, le malade meurt subitement.

A l'autopsie : pleurésie purulente à droite, avec épaississement considérable de la plèvre ; poumon droit ratatiné et refoulé contre le rachis ; cavernes tuberculeuses dans le poumon gauche. Thrombose cardiaque.

En somme, ce qui a pu faire surgir quelques doutes sur la valeur clinique de la recherche de la lipase dans le sérum, c'est une confusion dans les mots. Le terme de lipase a été appliqué par M. Hanriot à un ferment sanguin qui saponifie la monobutyrine et aussi, d'après lui, mais à un moindre degré, les graisses normales de l'organisme. De ces deux actions, la seconde est controversée, mais la première reste incontestée, et c'est elle seule qui est utilisée dans les recherches cliniques. Or on a proposé de changer le nom de ce ferment et de l'appeler monobutyrinase, en réservant le nom de lipase pour les ferments saponifiant les graisses animales. C'est en prenant ainsi le mot lipase dans une acception un peu différente de sa signification première que l'on a pu dire que la lipase n'existait pas dans le sang. Mais si l'on s'en tient au sens primitif du mot, la lipase, mesurée par le dédoublement de la monobutyrine, fournit, comme nous l'avions annoncé, un élément de pronostic.

Reposant sur l'observation d'un phénomène qui n'est pas contesté, indépendantes de toute théorie physiologique, vérifiées par d'autres auteurs et confirmées par les nouveaux faits que nous venons de rapporter, nos recherches cliniques méritent donc l'attention du médecin.

VI

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DU BROMHYDRATE NEUTRE DE QUININE

(1er MÉMOIRE)

PAR

M. le Dr E. MAUREL

I. — CONDITIONS GÉNÉRALES DE CES EXPÉRIENCES

Le bromhydrate neutre du quinine que j'ai choisi pour ces expériences est soluble dans sept fois son poids d'eau. Sa grande solubilité permet donc de l'employer en solutions assez concentrées.

Mais c'est un des sels de quinine les moins riches. Le sulfate en contient 74 p. 100 de son poids, le lactate 78, le chlorhydrate plus de 80, tandis que le bromhydrate neutre n'en contient que 60 p. 100. Ainsi que je le rappellerai, quelques expériences sur la grenouille et sur le sang de l'homme ont été faites avec le chlorhydrate.

Pour toutes ces expériences, sauf pour celles que j'indiquerai, c'est la voie hypodermique qui a été utilisée; et les quantités injectées ont toujours été ramenées au kilogramme d'animal.

Les recherches ont porté sur trois animaux, la *grenouille*, le *pigeon* et le *lapin*, autant que possible choisis parmi les adultes.

Ces recherches ont eu surtout pour but de déterminer l'ordre de sensibilité et de toxicité des divers éléments

anatomiques à la quinine, et d'appliquer ces deux ordres à l'étude de ses propriétés thérapeutiques ainsi qu'à celle de son intoxication; mais les expériences faites dans ce but m'ont en outre fait constater une série de faits que je crois utile de faire connaître. Je grouperai donc ces recherches dans une série d'études, que je résumerai successivement.

II. — FIXATION DES DOSES MINIMA MORTELLES

GRENOUILLES. — Le titre des solutions a été de 0gr,50 ou de 1 gramme pour 10 grammes d'eau distillée. Les quantités injectées ont été, par kilogramme d'animal, de 0gr,10, 0gr,12, 0gr,20, 0gr,25, 0gr,30, 0gr,40, 0gr,50, 0gr,75, 1 gramme, 2 grammes et 3 grammes.

Jusqu'à la dose de 0gr,30, l'animal a toujours résisté. A partir de 0gr,75, au contraire, il a toujours succombé et avec 0gr,50 la survie a été rare.

Dans une série d'expériences précédentes, faites avec le chlorhydrate neutre de quinine, qui contient 80 p. 100 de quinine, la dose de 0gr,50 et même de 0gr,40 avait toujours été mortelle. Cette différence de toxicité me paraît expliquée par la différence de richesse de ces sels en quinine. celle du bromhydrate étant inférieure, je l'ai dit, d'un quart à celle du chlorhydrate.

On peut donc conclure que la dose de quinine minima mortelle pour la grenouille est dans les environs de 0gr,50 pour le bromhydrate et de 0gr,35 à 0gr,40 pour le chlorhydrate.

PIGEONS. — L'injection a été faite dans les pectoraux et le titre employé a toujours été de 1 gramme pour 10 grammes d'eau distillée.

Les doses injectées ont été de 0gr,10, 0gr,15, 0gr,20, 0gr,30, 0gr,50, 0gr,75, et 1 gramme par kilogramme d'animal.

La dose de 0gr,10 n'a donné lieu à aucun trouble.

Les doses de 0gr,15 et de 0gr,20 et 0gr,30 ont produit des vomissements, mais l'animal a survécu.

Les doses de 0gr,50 l'ont tué dans deux heures environ, et

les doses de 0gr,75 et 1 gramme dans moins de quinze minutes. Dans ces derniers cas, il y a toujours eu des vomissements.

On peut donc considérer la dose minima mortelle comme étant dans les environs de 0gr,40 par kilogramme.

LAPINS. — L'injection a été faite dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région dorsale.

Le titre a été de 1 gramme par 10 grammes d'eau distillée; et les quantités injectées ont été successivement 0gr,15, 0gr,25, 0gr,40, 0gr,50, 1 gramme et 1gr,30 par kilogramme.

L'animal a résisté aux doses de 0gr.25 et de 0gr,40 par kilogramme. Il a même paru peu influencé par ces doses, puisqu'il a mangé quelques heures après. Avec la dose de 0gr,50, l'animal a été engourdi dans une heure environ, dans cinq heures il était très affaissé et il a succombé environ dix heures après l'injection. Avec la dose de 1 gramme, il ne survit pas une heure.

Conclusion. — On peut donc admettre que pour le lapin, la dose de bromhydrate de quinine minima mortelle est dans les environs de 0gr,50 centigrammes.

Il résulte donc de ce qui précède : *que nous ne pourrions considérer comme thérapeutiques que les doses inférieures à* 0gr,30 *pour la grenouille, sensiblement au-dessous de* 0gr,15 *pour le pigeon, puisque cette dose provoque chez lui des vomissements, et enfin au-dessous de* 0gr,40 *pour le lapin.* C'est seulement en restant au-dessous de ces quantités, que nous pourrions être sûr de n'obtenir que des effets utilisables pour la thérapeutique. En les dépassant nous ne provoquerions plus que des effets toxiques.

III. — ACTION DU BROMHYDRATE NEUTRE DE QUININE SUR LE CŒUR ET LA CIRCULATION PÉRIPHÉRIQUE CHEZ LA GRENOUILLE

HEURES	BATTEMENTS DU CŒUR	ÉTAT DE LA CIRCULATION (CÔTÉ GAUCHE).
		Action à la dose de 0gr,10 par kilogramme.
0 [1]	40	Battements du cœur [2], circulation active de la membrane interdigitale.
0 h. 5		*Injection dans la cuisse droite du bromhydrate neutre de quinine à la dose de 0 gr. 10 par kilogramme d'animal.*
0 h. 15	50	Battements du cœur, alternatives de vaso-dilatation et de vaso-contriction.
0 h. 25	45	Battements du cœur. La vaso-constriction devient dominante.
0 h. 40	40	Battements du cœur. La vaso-constriction est persistante.
		L'animal est mis en liberté et à sec.
2 heures.	40	Battements du cœur. Examiné 2 heures après l'injection. Le cœur est toujours à 40 et la vaso-constriction persiste.
		L'animal est remis en liberté et est examiné seulement 4 heures après.
6 heures.	35	Battements du cœur plus forts que d'ordinaire. La vaso-constriction persiste.
		L'animal est remis en liberté et examiné seulement 36 heures après l'injection.
36 heures.	35	Battements du cœur toujours plus énergiques qu'à l'état normal. La vaso-constriction s'est maintenue.
		L'animal a survécu.
		Action à la dose de 0gr,20 par kilogramme (côté gauche).
0	45	Battements du cœur. Circulation active.
0 h. 2		*Injection dans la cuisse droite du bromhydrate de quinine à la dose de 0gr,20 par kilogramme d'animal.*

1. Dans ces expériences, le 0 correspond au moment où elles ont commencé.
2. Les battements du cœur ont été comptés à travers les téguments.

HEURES	BATTEMENTS DU CŒUR	ÉTAT DE LA CIRCULATION (CÔTÉ GAUCHE).
0 h. 10	54	Battements du cœur. Vaso-constriction peu marquée.
0 h. 15	50	Battements du cœur plus forts qu'à l'état normal.
0 h. 30	45	Battements du cœur. La vaso-constriction s'accentue.
		L'animal est mis en liberté jusqu'à 2h,30 (à sec).
2 h. 30	45	Battements du cœur. La vaso-constriction s'est encore accentuée.
		L'animal est remis en liberté et n'est examiné que 26 heures après l'injection.
26 heures.	35	Battements du cœur plus forts qu'à l'état normal. La vaso-constriction dans les petites artères est très prononcée. La circulation dans les veines est ralentie et leur sang paraît plus riche en leucocytes qu'à l'état normal.
		L'animal a survécu.

Action à la dose de 0gr,50 par kilogramme d'animal (côté gauche).

0	36	Battements du cœur. Circulation normale.
0 h. 2		*Injection dans la cuisse droite du bromhydrate de quinine à 0gr,50 par kilogramme.*
0 h. 10	15	Battements du cœur très forts. Vaso-constriction énergique.
0 h. 50	?	Vaso-constriction très marquée des artères. Arrêt dans les veines.
1 heure.	?	Mise en liberté de l'animal qui est très engourdi. Il est examiné de nouveau 4h,30 après l'injection.
4 h. 30	20	Battements du cœur. Vaso-dilatation très marquée. Circulation manifestement ralentie.
		Mise en liberté de l'animal qui est toujours très engourdi. Il est conservé à sec et examiné de nouveau 24 heures après l'injection.
24 heures.	20	Battements du cœur. Vaso-dilatation. Circulation très ralentie. Exagération des leucocytes dans le sang.
		L'animal remis en liberté, et conservé à sec, est revu 48 heures après l'injection.
48 heures.	18	Battements du cœur. Même état de la circulation. L'animal est sans réflexe.
60 heures.		Arrêt du cœur.

Action de la quinine à 1 gramme par kilogramme d'animal (côté gauche)

0	41	Battements du cœur. Circulation active.

HEURES	BATTEMENTS DU CŒUR	ÉTAT DE LA CIRCULATION (CÔTÉ GAUCHE).
0 h. 5		*Injection dans la cuisse droite du bromhydrate de quinine à la dose de 1 gramme par kilogramme d'animal.*
0 h. 25	16	Battements du cœur très forts et réguliers. L'animal est mis en liberté et conservé à sec.
0 h. 45	16	Battements du cœur très forts. L'animal est très engourdi. Il est de nouveau remis en liberté, et examiné 3h,45 après l'injection.
3 h. 45	16	Battements du cœur. Cet animal a été mis en liberté dès le premier examen de la circulation. Celle-ci examinée de nouveau présente une vaso-dilatation manifeste. L'animal est remis aussitôt en liberté, conservé à sec et vu 30 heures après l'injection.
30 heures.	24	Battements du cœur. Les battements du cœur ne sont plus visibles à travers les téguments; et l'animal est tellement inerte qu'on peut croire qu'il est mort. Mais le cœur mis à sec bat encore 24 fois par minute; et, de plus, la vaso-dilatation est tout aussi prononcée qu'au dernier examen.
48 heures.	24	Battements du cœur. La vaso-dilatation persiste; la circulation est très ralentie. Le sang est plus riche en leucocytes qu'à l'état normal.
60 heures.	6	Battements du cœur. La circulation est très lente.
70 heures.		Le cœur est arrêté.

CONCLUSIONS

1° *Aux doses de 0gr,10 et de 0gr,20 par kilogramme, c'est-à-dire à des doses seulement thérapeutiques, le bromhydrate de quinine produit de la vaso-constriction qui se prolonge au moins pendant 36 heures;*

2° *Après quelques heures, le cœur se ralentit et ses battements deviennent plus énergiques; mais il y a lieu de se demander si cette action n'est pas seulement secondaire, et la conséquence de la vaso-constriction;*

3° *Au moins avec la dose de 0gr,20 par kilogramme, le nombre des leucocytes du sang est augmenté;*

4° *Aux doses de 0gr,50 et de 1 gramme par kilogramme.*

au contraire, c'est-à-dire aux doses mortelles, après une période d'hésitation qui semble correspondre à celle que nécessite l'absorption de la quinine, il y a une vaso-dilatation des plus marquées, et, en même temps, la circulation est ralentie;

5° *Les battements du cœur avec ces doses sont beaucoup moins fréquents, et, au moins au début, plus forts;*

6° *Le nombre des leucocytes circulant dans le sang est augmenté.*

IV. — ACTION SUR LE SANG DU LAPIN

L'action du bromhydrate de quinine sur le sang du lapin a été étudiée en suivant le procédé de l'immersion successivement aux doses décroissantes : de 1 gramme, 0gr,25, 0gr,10, 0gr,05, 0gr,025 par 100 grammes de sang, ce qui correspond approximativement à 1 kilogramme d'animal.

Les résultats ont été les suivants : la dose de 1 gramme par 100 grammes de sang a immédiatement tué les leucocytes et rendu les hématies diffluentes. Ces éléments ont également perdu leur hémoglobine.

La dose de 0gr,25 n'a laissé vivre les leucocytes que quelques heures, et a fortement activé leur évolution. Les hématies ont été également rendues diffluentes quelques heures plus tard, et elles ont perdu leur hémoglobine, la dose de 0gr,10 a laissé vivre quelques leucocytes pendant plus de douze heures, mais elle donne la forme sphérique à tous dès le premier contact et leur évolution est activée. Quant aux hématies, elles sont bien conservées.

Sous l'influence d'une dose de 0gr,05, les leucocytes ont encore une tendance à la forme sphérique, et leur évolution est encore activée; les hématies restent normales.

Enfin, même la dose de 0gr,025, tout en laissant leurs mouvements aux leucocytes, leur donne une tendance à la forme sphérique et active leur évolution. Sous l'influence de cette dose les hématies paraissent conserver leurs caractères normaux, même mieux que dans la préparation témoin.

Si maintenant nous rapprochons l'action directe de la quinine sur les éléments figurés du sang du lapin, de son

action sur l'organisme du même animal, nous arrivons à relever les observations suivantes :

1° Nous avons vu que le kilogramme de lapin ne succombe guère que sous l'influence de 0gr,50 de bromhydrate de quinine donné par la voie hypodermique. Nous savons aussi qu'en outre du sang, l'organisme contient d'autres liquides, lymphe, sérosité, liquide interstitiel, etc., et que l'on peut évaluer ces divers liquides, d'une manière approximative, à 300 grammes par kilogramme d'animal.

Quand nous injectons 0gr,50 de quinine par la voie hypodermique, même en admettant que la quinine se répande dans l'organisme en totalité, avant qu'elle ait commencé à s'éliminer, nous pouvons admettre que le sang en reçoit environ 0gr,15 à 0gr,20 ;

2° D'autre part, nous venons de voir qu'en mettant la quinine en contact avec les éléments figurés du sang à la dose de 0gr,10, les leucocytes sont immédiatement modifiés. Ils ont une grande tendance à la forme sphérique, et leur évolution est activée. Nous devons donc d'abord en conclure que la dose minima mortelle exerce déjà une action sur ces éléments, et que cette action doit être encore plus prononcée pour les doses toxiques plus élevées. La dose de 0gr,75 qui, administrée par la voie hypodermique, tue l'animal dans quinze minutes, correspond sensiblement à la dose de 0gr,25 mise directement en contact avec le sang ; et nous venons de voir que cette dose donne immédiatement la forme sphérique aux leucocytes en ne les laissant vivre que quelques heures. De plus cette dose altère les hématies.

Cette conclusion me paraît donc s'imposer : *que les doses mortelles de quinine, au moins celles qui sont élevées, exercent une action sur les deux éléments figurés du sang ; et que, par conséquent, il est possible que les modifications subies par ces éléments interviennent dans le mécanisme de la mort de l'animal ;*

3° Mais, de plus, nous avons vu qu'au moins le leucocyte est modifié par les doses de 0gr,025 de quinine, ce qui ne correspond qu'à une dose de 0gr,07 donnée par la voie hypodermique, dose bien au-dessous de la minima mortelle ;

et nous sommes donc conduits à cette autre conclusion, non moins importante que la précédente, que *les doses de quinine que nous devons considérer comme thérapeutiques exercent une action marquée au moins sur le leucocyte.*

V. — COMPARAISON DE LA TOXICITÉ DE LA QUININE INJECTÉE A UN TITRE LEUCOCYTICIDE DANS LES VEINES ET DANS LES ARTÈRES.

Voie intraveineuse. — Par cette voie, en injectant le bromhydrate de quinine au titre de 1 gramme pour 10 grammes d'eau distillée, et à la dose de 0gr,13 par kilogramme, l'animal succombe immédiatement (expériences des 20, 22 et 29 octobre 1894[1]).

Il en est de même de la dose de 0gr,07 par kilogramme (4 novembre 1894). Avec la dose de 0gr,05 (1er novembre 1894) il y a eu menaces de mort, mais l'animal a survécu; il y a eu des troubles inquiétants même avec la dose de 0gr,03 par kilogramme d'animal.

Je tiens à faire remarquer quelle distance considérable il y a entre les doses mortelles par la voie hypodermique qui ne descendent pas au-dessous de 0gr,40, et celles qui le sont par la voie veineuse, 0gr,07. Celles-ci sont donc seulement le 1/6 des autres.

Voie intra-artérielle. — Les résultats ont été bien différents en injectant du bromhydrate de quinine, au même titre de 1 gramme pour 10 grammes d'eau distillée, mais dans les artères. Ces injections ont été faites dans le bout central de la rénale. L'injection ainsi faite remontait le bout central de cette artère jusqu'à l'aorte, et à partir de son arrivée dans ce vaisseau, elle se répartissait sur la totalité de la région arrosée par l'aorte abdominale, plus particulièrement sur les membres inférieurs.

Dans une première expérience, j'ai pu injecter 0gr,25 de bromhydrate de quinine et l'animal a survécu. Je n'ai con-

1. *Cocaïne : action thérapeutique et toxique* (Doin, Paris, 1895, p. 156 et suivantes).

staté que l'insensibilité et la paralysie des membres inférieurs (expérience du 25 juillet 1894 [1]).

Dans une autre expérience, j'ai même pu injecter, par la même voie, le bromhydrate de quinine à la dose de $0^{gr},33$ par kilogramme ; et cependant l'animal a de nouveau survécu. Je n'ai constaté, de même que dans l'expérience précédente, que l'anesthésie et la résolution musculaire du train postérieur (25 juillet 1894, *Cocaïne*, p. 159).

Ces deux expériences me paraissent des plus concluantes. D'où peut venir, en effet, cette grande différence entre la voie veineuse et la voie artérielle?

Par la première, on tue le kilogramme de lapin avec $0^{gr},07$ de bromhydrate de quinine; et, par l'autre, l'animal survit à une dose quatre fois plus forte ! On ne saurait admettre la destruction de la quinine par le tissu musculaire, principal tissu dans lequel va l'injection, quand on la pousse par le bout central de l'artère rénale. Personne n'admettra qu'elle puisse l'être dans de semblables proportions. Je ne vois donc qu'une explication à donner. C'est que le danger de la quinine injectée dans les veines à un titre capable de donner immédiatement la forme sphérique aux leucocytes, dépend surtout de cette action. Ces éléments rendus sphériques et rigides dans le sang veineux, après avoir traversé le cœur, arrivent forcément dans les capillaires pulmonaires qui les arrêtent. La suppression de l'irrigation produit l'anesthésie de la surface pulmonaire ; et, comme une conséquence forcée, l'arrêt de la respiration par la suppression de l'impression initiale de son principal réflexe.

Quand, au contraire, l'injection est faite dans l'artère rénale, les leucocytes du sang aortique prennent bien la forme sphérique, mais ils sont arrêtés par les capillaires de la partie inférieure du tronc et surtout ceux des membres inférieurs. Ces diverses parties perdent bien leur sensibilité et leur contractilité ; mais les fonctions de ces parties n'étant pas indispensables au maintien de la vie, les animaux survivent.

1. *Loc. cit.*, p. 159.

En traversant les capillaires sanguins de la partie inférieure du tronc, le sang s'est débarrassé des leucoctyes; mais il n'a pu y laisser que ces éléments. Quant à la quinine, elle doit rester dans le sang presque en totalité, sauf une faible partie absorbée par les tissus et aussi par les leucocytes. Évidemment la partie qui va imprégner les divers tissus et agir sur eux, doit être de beaucoup la plus considérable. Mais, au fur et à mesure que l'injection s'est mêlée au sang, son titre s'est étendu et celui-ci est devenu insuffisant pour donner désormais la forme sphérique aux autres leucocytes.

Nous avons vu, en effet, en étudiant l'action directe de la quinine sur le leucocyte du lapin, qu'il faut quelques instants à une dose de 0gr,25 pour leur donner la forme sphérique.

Or, vu la rapidité avec laquelle la quinine est éliminée, quand nous injectons 0gr,25 et même 0gr,33 de quinine, il est probable que peu après une partie importante est déjà éliminée.

Ce qui précède me semble autoriser les conclusions suivantes :

1° *Le danger des injections de quinine par la voie veineuse à un titre capable de donner la forme sphérique aux leucocytes dépend surtout de ce* TITRE *et de cette* FORME;

2° Il est probable que ces éléments, ainsi modifiés, deviennent de véritables embolies;

3° Il est également probable que ces embolies, en supprimant l'irrigation capillaire, suppriment la fonction des nerfs sensitifs et de la fibre striée, qui, nous le savons, sont les éléments qui peuvent le moins se passer d'oxygène, et produisent ainsi l'anesthésie et la résolution musculaire;

4° Cette action reste la même pour toutes les régions dans lesquelles on pousse ces injections : dans les membres inférieurs, quand elles sont faites par le bout central de la rénale et dans le poumon, quand elles le sont dans une veine quelconque du système veineux général;

5° La différence si grande des conséquences dépend de la différence de l'importance fonctionnelle de l'organe. L'or-

ganisme succombe à la suppression de la fonction de la sensibilité de la surface respiratoire; et, au contraire, il résiste facilement à la perte de la sensibilité et à la paralysie du train postérieur.

VI. — HYPOLEUCOCYTOSE QUINIQUE

En étudiant la circulation sur la grenouille, nous avons vu qu'avec les doses thérapeutiques élevées, 0gr,20 par kilogramme, et surtout avec les doses toxiques, le sang des gros vaisseaux contenait une plus grande quantité de leucocytes. D'autre part, nous avons vu également que sous l'influence de la quinine, même aux doses de 0gr,025 par 100 grammes de sang, les leucocytes du lapin, au lieu de se déplacer en s'étalant fortement, ce qu'ils font habituellement, avaient des tendances à devenir sphériques, et que cette tendance ne faisait que s'accentuer aux doses de 0gr,05 et de 0gr,10; et de ces faits nous avons conclu forcément que même les doses thérapeutiques exerçaient une certaine action sur les leucocytes, et qu'il devait en être ainsi, à plus forte raison, pour les doses toxiques.

Les faits suivants me paraissent de nature à appuyer ces conclusions :

Dans une première expérience, je compte les globules blancs contenus dans le sang d'un lapin ; et j'en trouve 5 270. Puis je lui injecte de la quinine à la dose de 0gr,25 par kilogramme ; et je fais de nouveau la numération des leucocytes 2 h. 1/4 et 5 heures après. Or dans cette deuxième numération, je n'en trouve que 4 030 et seulement 1 860 dans la troisième.

Dans une autre expérience, la numération des leucocytes avant l'administration de la quinine, à la dose de 0gr,40 par kilogramme, en donne 10 230 ; et, une heure après l'injection, je n'en trouve plus que 6 510.

Ainsi, *sous l'influence des doses de quinine qui avoisinent les toxiques et même sous l'influence des doses thérapeutiques, au moins des doses élevées, le nombre des leucocytes diminue dans le sang que l'on obtient par une piqûre.*

Cherchons maintenant à expliquer ces diverses observations dont quelques-unes, telles que l'augmentation des leucocytes dans les gros vaisseaux de la grenouille, et leur diminution dans le sang de lapin, semblent tout d'abord contradictoires.

1° Je rappelle d'abord que l'action directe de la quinine sur les leucocytes du lapin, et nous verrons bientôt qu'il en est de même pour ceux de l'homme, nous a fait constater que même sous l'influence des doses thérapeutiques, ces éléments, au lieu de se déplacer en s'étalant, ce qu'ils font habituellement, ne le faisaient, au contraire, qu'en conservant une forme globuleuse, que des doses plus élevées leur donnaient même une forme sphérique, et enfin qu'en même temps que cette tendance à la forme sphérique apparaissait, leur consistance était augmentée.

Cela étant, il me semble que l'on pourrait admettre que l'augmentation des leucocytes dans les gros vaisseaux tient à ce que, sous l'influence de la quinine, un certain nombre de leucocytes qui s'étalaient à la surface interne des vaisseaux sont devenus sphériques ; et que dès lors leur adhérence étant diminuée, ils ont été emportés par le torrent sanguin; mais qu'en devenant sphériques et rigides, leur diamètre est devenu supérieur à celui des fins capillaires; et que, dès lors, ceux qui étaient dans ces vaisseaux y sont restés enclavés, tandis que les autres, ne pouvant plus les pénétrer, restent dans les gros vaisseaux, seules les hématies peuvent passer par les plus petits.

Mais d'autres conséquences, et qui me paraissent avoir une réelle importance, me semblent découler de ces constatations ;

2° Si un certain nombre de leucocytes restent enclavés dans les capillaires ou les dernières ramifications artérielles, la circulation est arrêtée dans ces vaisseaux, et nous savons que c'est surtout par ces vaisseaux que se fait l'irrigation sanguine la plus efficace. Nous savons aussi que l'irrigation sanguine est rapidement indispensable à la conservation de la fonction des éléments anatomiques, et tout particulièrement au nerf sensitif et à la fibre striée. Dès que l'on sup-

prime cette irrigation sanguine, quel que soit le procédé, on obtient dans quelques minutes l'insensibilité et la résolution musculaire. On peut donc se demander si la suppression de la circulation d'un certain nombre de capillaires et de petits vaisseaux par des leucocytes, ne peut pas produire, au moins dans une certaine mesure, les mêmes résultats, et arriver ainsi à diminuer la sensibilité. Cette hypothèse devient encore plus probable, après la constatation de cet autre fait que l'injection sous-cutanée de quinine produit l'anesthésie, mais qu'elle ne la produit qu'à la condition d'être injectée à un titre capable de donner la forme sphérique aux leucocytes. Je reviendrai, du reste, sur cette question.

3° Cette autre hypothèse découle de ces constatations : La quinine, après son absorption, n'agit pas seulement sur les leucocytes qui sont en amont des capillaires, mais aussi sur ceux qui les ont dépassés. Or si ces leucocytes deviennent rigides, sphériques, et si par suite de cette dernière forme ils atteignent des dimensions telles qu'ils ne peuvent plus traverser les capillaires, ils seront forcément arrêtés par les capillaires pulmonaires. Dès lors, aussi, s'ils sont assez nombreux, en supprimant l'irrigation sanguine, ils supprimeront la sensibilité de la surface pulmonaire et par conséquent l'impression initiale du réflexe respiratoire : la respiration s'arrêtera.

D'après cette hypothèse, si les doses thérapeutiques ne font que donner aux leucocytes une tendance vers la forme sphérique, et leur laissent encore une certaine souplesse, double condition qui diminue leur danger comme agent embolique, par contre, il devient probable que les leucocytes, devenus sphériques et rigides sous l'influence des doses toxiques, jouent un certain rôle dans la production des phénomènes toxiques et dans la mort.

Les expériences suivantes vont apporter un appui, me semble-t-il, des plus sérieux, à cette hypothèse.

VII. — ACTION ANESTHÉSIQUE DE LA QUININE

1° Dans la plupart des injections de quinine que j'ai faites au lapin par la voie hypodermique, je me suis servi d'une solution à 1 gramme pour 10 grammes d'eau distillée; et ces injections ont été faites dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région dorsale. Or, après toutes ces injections, j'ai pu constater que la région dans laquelle l'injection avait été poussée, perdait la sensibilité dans quelques minutes. Cette constatation a été, du reste, d'autant plus facile et d'autant plus nette que l'injection n'était faite que d'un côté et que l'autre servait ainsi de témoin;

2° Nous venons de voir, en second lieu, que l'injection par le bout central de la rénale provoque également l'anesthésie des membres inférieurs. Or, si dans les cas précédents l'explication de cette anesthésie locale me manquait, dans les cas d'injection par l'artère rénale j'avais une forte présomption en faveur de l'hypothèse des embolies leucocytiques; et cela d'autant plus, je le rappelle, que ces expériences sur la quinine constituaient une contre-épreuve pour expliquer le même fait relativement à la cocaïne, et aussi que j'obtenais le même résultat avec une substance absolument inerte, la poudre de lycopode injectée par la même voie.

Toute substance, tout corps, capable d'arrêter la circulation, au moins dans un grand nombre de capillaires d'une région, est donc capable de produire l'anesthésie de cette région. Je pouvais donc déjà considérer comme probable, que l'anesthésie que j'obtenais en injectant de la quinine à un titre leucocyticide, était due à des embolies leucocytiques;

3° Mais, de plus, j'ai voulu enlever les doutes qui pouvaient subsister. Si, en effet, cette anesthésie était bien due aux embolies leucocytiques, je ne devais l'obtenir qu'avec les solutions assez concentrées, pour que, injectées par la voie hypodermique, elles puissent rester à un titre suffisant pour donner la forme sphérique aux leucocytes. Or, voici quel fut le résultat des expériences entreprises pour vérifier mon hypothèse:

J'ai employé des solutions de bromhydrate de quinine à des titres différents; mais injectées toujours en mêmes quantités et à la température normale de l'animal. Ces expériences ont été faites sur le lapin[1].

1° L'injection de $2^{gr},50$ d'une solution, à 1 gramme pour 10, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région dorsale droite produit, dans quelques minutes, une anesthésie complète.

2° L'injection de la même quantité de solution, mais à $0^{gr},20$ pour 10 seulement, sur le même animal, et sur l'autre côté de la région dorsale, produit cependant encore rapidement l'anesthésie;

3° Je descends le titre de la solution à $0^{gr},10$ pour 10; et j'en injecte la même quantité dans la région fessière droite. Or, si j'obtiens une diminution de la sensibilité, je ne puis pas cependant la comparer avec l'anesthésie des deux régions dorsales.

Je passe ensuite à un autre animal; et, craignant que cette différence des résultats ne tienne, non point à la différence des titres, mais à celle des régions, j'injecte la même quantité de la même solution, à $0^{gr},10$ pour 10 grammes, dans la région dorsale gauche; et, de nouveau, je n'obtiens qu'une diminution de la sensibilité;

4° Avec une solution à $0^{gr},05$ pour 10 grammes, injectée toujours à la température de 36° à 38° dans la région fessière droite, la diminution de la sensibilité est à peine marquée et ne se produit que lentement. 5° Au contraire, en revenant à des titres plus élevés, avec une solution de $0^{gr},10$ pour 10, j'obtiens sur la fesse gauche une diminution marquée de la sensibilité.

6° Sur d'autres animaux, une solution de 0,25 pour 10, injectée dans les deux régions dorsales, produit une anesthésie complète;

7° Enfin en portant les solutions à 0,50 et 1 gramme p. 10, je l'obtiens presque immédiatement.

Ainsi, en résumé, ces expériences nous conduisent à ces conclusions générales, *que l'anesthésie est obtenue avec les*

(1) Voir *la Cocaïne*, 1895, p. 192.

titres qui donnent les formes sphériques aux leucocytes depuis 1 gramme jusqu'à 0,25 pour 10 grammes d'eau distillée, et qu'au contraire, les titres au-dessous ne donnent qu'une diminution de la sensibilité et d'autant moins marquée que la solution est peu étendue.

Après ces expériences faites avec la quinine, je crois devoir rappeler celles faites avec la *cocaïne*, avec le *bichlorure de mercure* et aussi avec l'*eau chaude* et l'*eau froide*.

Lorsque j'ai expérimenté la quinine comme anesthésique local, je l'ai dit, c'était dans l'intention de faire une contre-épreuve. Je cherchais, en ce moment, à confirmer la même hypothèse que je venais de faire pour la cocaïne.

Je pensai, en ce moment, que si réellement l'anesthésie locale produite par la cocaïne est due, au moins en grande partie, à une diminution importante de la circulation capillaire sous l'influence des embolies leucocytiques, je devais pouvoir produire l'anesthésie avec tous les agents capables de donner la forme sphérique à ces éléments ; et c'est dans ces conditions, qu'ayant constaté que la quinine, à certains titres, jouissait de cette propriété, je l'expérimentai dans ce but. On vient de voir que ces expériences avaient pleinement confirmé mes prévisions :

Après avoir employé la quinine, je passai au bichlorure de mercure, à la chaleur et au froid; et, de nouveau, je trouvais une concordance parfaite entre les titres de bichlorure qui donnent la forme sphérique aux leucocytes et ceux qui produisent l'anesthésie ; et il en fut de même pour la chaleur et le froid. Or, il est évident que ces mêmes faits conservent toute leur valeur dans l'étude actuelle, qui porte sur la quinine. Je puis, renversant les conditions de l'argumentation, utiliser les expériences sur la cocaïne, comme contre-épreuve de mon hypothèse sur la quinine.

Je ne puis. *pour la cocaïne*, citer toutes les expériences qui ont fait l'objet d'un travail spécial et étendu sur cet alcaloïde[1] ; qu'il me suffise de dire :

1. Travail déjà cité.

1° Que comme anesthésie locale, il y a encore une concordance parfaite entre les titres qui sont capables de donner la forme sphérique aux leucocytes et ceux qui produisent l'anesthésie;

2° Que j'ai trouvé la même différence de toxicité, pour les solutions concentrées de cocaïne, entre les injections faites par la voie veineuse et celles faites par la voie artérielle. Cette différence est encore plus marquée. Il suffit de $0^{gr},01$ pour tuer 1 kilogramme de lapin par la voie veineuse, et par la voie artérielle il faut dépasser $0^{gr},20$;

3° Après m'être servi des capillaires des membres inférieurs pour filtrer le sang et le débarrasser ainsi des leucocytes emboliques, je me suis adressé aux capillaires du foie en poussant l'injection dans une branche de la grande mésentérique et les résultats sont restés les mêmes;

4° Les résultats sont restés les mêmes en poussant l'injection dans le bout périphérique de l'artère rénale;

5° Je me suis aussi servi, dans ce même but, des capillaires de la masse encéphalique. J'ai pu injecter par la carotide primitive près de $0^{gr},03$ de cocaïne par kilogramme, c'est-à-dire une dose trois fois supérieure à celle qui est mortelle par ces veines, sans tuer l'animal;

6° Enfin, en ramenant la solution de cocaïne à un titre qui ne donne pas rapidement la forme sphérique aux leucocytes, j'ai pu injecter, par ces mêmes veines, trois et quatre fois plus de cocaïne sans tuer l'animal.

Ces nombreuses expériences, que l'on trouvera exposées *in extenso* dans le travail que j'ai cité, me paraissent donc ne laisser aucun doute sur ces points :

1° Que l'anesthésie locale produite par la cocaïne dépend, au moins en partie, de la forme sphérique que les solutions capables de produire l'anesthésie donnent aux leucocytes, et cela par le mécanisme que j'ai décrit;

2° Que c'est également par cette forme sphérique des leucocytes que doit s'expliquer l'extrême danger des solutions concentrées de cocaïne injectées par la voie veineuse, puisqu'il suffit d'éviter cette forme sphérique par des solu-

tions plus faibles, ou d'arrêter les leucocytes sphériques avant leur arrivée dans les capillaires pulmonaires, pour faire perdre à la cocaïne presque tout danger;

3° Enfin, qu'il me soit permis de faire remarquer que c'est probablement par la pénétration dans le système veineux des solutions de cocaïne à un titre encore suffisant pour donner la forme sphérique aux leucocytes, que doivent s'expliquer les accidents que l'on a constatés avec les titres de 1 gramme pour 10 ou même de 1 pour 20; et la rareté des mêmes accidents avec la solution à 1 pour 100.

D'après tout ce qui précède, on voit combien doit être important le rôle des leucocytes dans la production de l'anesthésie locale. Mais cette importance une fois reconnue, devons-nous admettre que cette action lui revient d'une manière exclusive? Nos expériences nous conduisent à une conclusion contraire. La quinine, en effet, nous l'avons vu, et j'ai insisté sur ce point, même aux doses thérapeutiques est nettement vaso-constrictive. Or, nous savons que la vaso-constriction, par elle-même, quand elle est poussée assez loin, diminue les échanges, et que toute diminution des échanges se traduit par une diminution de la fonction des éléments anatomiques, notamment des nerfs sensitifs. Je suis donc porté à croire que dans l'anesthésie locale produite par la quinine une part revient à la vaso-constriction. Néanmoins, tout en acceptant cette action, je la crois faible. Dans des expériences comparatives que j'ai faites avec l'ergotine, dont l'action vaso-constrictive est encore plus puissante que celle de la quinine, je n'ai obtenu qu'une légère diminution de la sensibilité.

L'action anesthésique de la quinine due à la vaso-constriction, comme diminuant les échanges, me paraît peu importante; mais cette vaso-constriction, nous allons le voir, peut intervenir d'une autre manière et peut être plus efficace.

N'est-il pas évident que les leucocytes devenus sphériques rendront les vaisseaux d'autant plus facilement imperméables que le calibre de ces derniers sera plus diminué? Je suis donc conduit à cette conclusion, que la vaso-constriction intervient surtout en favorisant le rôle des leucocytes.

Les actions de la quinine sur chacun de ces deux éléments anatomiques, qui, nous le verrons, sont ceux qu'elle impressionne les premiers, s'ajoutent donc pour conduire au même résultat.

Mais poursuivons l'étude de cette action des leucocytes, devenus emboliques, sur l'anesthésie locale.

Action comparée du bichlorure de mercure à des titres leucocyticides et non leucocyticides sur la production de l'anesthésie locale. — Des expériences antérieures m'ayant démontré que les solutions de bichlorure de mercure donnent immédiatement la forme sphérique aux leucocytes du lapin, à partir du titre de 1 gramme pour 10 000 grammes d'eau distillée, cette substance m'a également servi à faire la contre-épreuve. Si l'anesthésie locale peut être obtenue, en donnant la forme sphérique aux leucocytes, en injectant des solutions de bichlorure à des titres suffisants pour donner la forme sphérique aux leucocytes, je devais produire l'anesthésie; et, par contre, celle-ci devait ne pas pouvoir être obtenue avec les titres insuffisants pour imprimer cette modification aux leucocytes. Or voici le résultat de ces expériences.

Comme premier essai (1er novembre 1894[1]) j'injecte 2gr,50 d'une solution de bichlorure de mercure à 1 p. 1000, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région dorsale d'un lapin; et l'anesthésie est presque immédiate. Elle est en même temps complète et persistante.

Cette première expérience m'ayant donné un résultat positif, je procède alors plus méthodiquement; et en partant de cette solution qui vient de produire l'anesthésie, je descends successivement aux titres de 1/3000, de 1/6000, de 1/10000 et de 1/20000. Or, tandis que les solutions de 1/3000 et 1/6000 donnent des anesthésies rapides, complètes et persistantes, celle à 1/10000 ne produit qu'une diminution de la sensibilité; et celle de 1/20000 laisse la sensibilité intacte.

Comme on le voit, de même que pour la quinine et la cocaïne, *il y a pour le bichlorure de mercure une concor-*

1. *Traité de la cocaïne*, p. 201.

dance aussi complète que possible, entre les titres qui donnent la forme sphérique aux leucocytes et ceux qui produisent l'anesthésie.

Action comparée de l'eau aux températures leucocyticides et non leucocyticides sur la production de l'anesthésie locale.

Des expériences nombreuses m'ayant également démontré que les leucocytes du lapin prennent la forme sphérique à partir d'une température de 20° et au-dessous, ainsi qu'à partir des températures de 50° ou 52° et au-dessus, je fais une autre contre-épreuve en injectant de l'eau distillée portée à diverses températures.

Action des températures basses. — Une injection de 5 grammes à une température de 55° (17 octobre 1894)[1], dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région dorsale gauche d'un lapin, produit une diminution marquée de la sensibilité; et, comme contre-épreuve, une injection de la même quantité d'eau à 38°, laisse la sensibilité intacte.

Ce premier résultat atteint, j'injecte, sur divers lapins, 2gr,50 d'eau, aux températures de 20°, 15°, 10° et 7°. Or les résultats sont les suivants : A 20°, l'eau ne produit qu'une légère diminution de la sensibilité ; à 15°, la diminution est plus marquée ; à 10°, cette diminution équivaut presque à l'anesthésie ; et à 7°, celle-ci est complète.

Dans une autre série d'expériences (1er novembre 1894), j'injecte la même quantité d'eau à 12°, 10° et 8°. Or, tandis que les températures de 12° et 10° ne produisent qu'une diminution de la sensibilité, l'eau à 8° donne une anesthésie parfaite.

Comme on le voit, cette seconde série d'expériences est tout à fait confirmative de la première ; et elle ne laisse aucun doute sur ce point, qu'à partir de 8° l'eau peut produire l'anesthésie. Quant à l'écart, assez grand, entre les températures qui, *in vitro*, donnent la forme sphérique aux leucocytes, et celles qui sont capables de leur imprimer la

1. *Traité de la cocaïne*, p. 196.

même modification sur le vivant, il me paraît facilement expliqué par l'élévation de la température de l'eau, dès qu'elle est en contact avec les tissus de l'animal, qui sont à 38° environ.

Action des températures élevées. — Les résultats obtenus avec les injections d'eau chaude ne sont pas moins probants que les précédents.

Dans une première série d'expériences (18 octobre 1894) je fais sur le même lapin quatre injections de 2gr,50 d'eau, deux à 55° et deux à 36°, dans les régions dorsales et dans les régions fessières en les croisant. Or, tandis que les deux injections à 55°, faites dans la région dorsale droite et la région fessière gauche, produisent une anesthésie presque complète, les deux injections à 36°, faites dans la région dorsale gauche et la région fessière droite, laissent la sensibilité intacte.

Enfin, dans une autre série d'expériences, j'injecte la même quantité d'eau à 39°, 52° et 56°; et tandis qu'à la température de 39°, la sensibilité n'est que faiblement diminuée, elle l'est d'une manière marquée à 52° et l'anesthésie est complète à 56°.

Cette conclusion se dégage donc de ces expériences sur l'eau froide et l'eau chaude :

Que les températures qui, sur l'animal vivant, sont capables de donner la forme sphérique aux leucocytes, sont également capables de produire l'anesthésie; et que, par contre, les autres températures sont incapables de la produire.

Enfin, en résumant toutes ces expériences sur la quinine, et, de plus, en rappelant celles faites sur la cocaïne, le bichlorure de mercure, la chaleur et le froid, pour établir le rapport, d'une part entre la forme sphérique des leucocytes et l'anesthésie locale; et d'autre part, entre cette même forme et le danger des solutions concentrées injectées par la voie veineuse et même par la voie hypodermique, on arrive aux conclusions suivantes :

1° *Qu'il serait probablement dangereux d'injecter de la*

quinine à un titre leucocyticide par la voie veineuse, et que ce danger serait évité par la voie artérielle;

3° *Que même par la voie hypodermique, il est préférable d'employer des solutions étendues, surtout aujourd'hui où l'emploi fréquent des injections de sérum nous a prouvé l'innocuité des injections relativement abondantes;*

4° *Qu'au contraire, pour obtenir l'anesthésie locale avec la quinine, il faut employer des solutions assez concentrées pour donner rapidement la forme sphérique aux leucocytes;*

5° *Enfin, que cette anesthésie quinique est bien produite, au moins en grande partie, par cette modification des leucocytes, puisque toute cause capable de donner cette forme aux leucocytes, qu'elle soit chimique ou physique, peut produire l'anesthésie.*

VII

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE D'UN CAS DE PLEURÉSIE PUTRIDE

PAR

M. LORRAIN

Ancien interne des hôpitaux.
Chef de laboratoire à l'hôpital Saint-Joseph.

Depuis les travaux de Veillon, de Zuber, de Hallé, de Rist, de Cottet, de Guillemot[1] le rôle des microbes anaérobies dans le développement des phénomènes putrides et gangréneux paraît bien établi. Ces auteurs ont étudié différents anaérobies. Un de ceux qu'ils ont le plus souvent rencontrés, notamment dans les cas de gangrène pulmonaire, est le bacillus ramosus de Veillon et Zuber.

L'étude bactériologique des épanchements putrides de la plèvre n'a encore été poursuivie que dans un petit nombre d'observations.

H. Rendu et Rist[2] ont étudié 3 cas de pleurésie putride. Dans le premier cas, les cultures n'ont décelé la présence d'aucun aérobie, mais de trois anaérobies : le b. ramosus, le b. nebulosus et un spirille.

Dans le deuxième cas, on trouvait un streptocoque aérobie et deux cocci anaérobies.

Dans le troisième cas, il y avait également un streptocoque et quatre espèces anaérobies : le b. ramosus, un petit

1. Guillemot, Gangrène pulmonaire, *Thèse* de Paris, 1899.
2. Rendu et Rist, *Soc. méd. des hôpit.*, 3 février 1899.

bacille, un coccus (staphylococcus parvul
fringens.

Le professeur Dieulafoy[1], dans une étı
résies ozéneuses, rapporte l'examen bactéı
M. Apert, dans un cas de pleurésie putr
permirent d'isoler le streptocoque et, comn
grand nombre de formes bacillaires et de

Des inoculations faites au cobaye et au l
négatives.

Barth et Rist[2] ont également étudié un
putride d'origine hépatique.

Il s'agissait d'un kyste hydatique suj
ouvert dans la plèvre. Dans le pus hépatiqu
Rist a trouvé le b. fragilis et le staphylo
ainsi que de rares coli-bacilles. Pendant la
pleurésie contenait les mêmes micro-organi
pneumocoque.

Ayant eu l'occasion d'étudier un cas de p
nous pensons intéressant de rapporter
cultures et des inoculations positives q
pu obtenir.

Voici, résumés, les renseignements cliı
ont été obligeamment communiqués par l
Treigny.

Il s'agit d'un homme de 48 ans, robuste, ne prése
dents du côté des voies respiratoires. Vers la fin de
la suite d'un refroidissement, cet homme éprouve u
avec douleur du côté droit.

Il peut cependant continuer ses occupations jusq
est alors obligé de s'aliter, sa température monte à
l'oppression, de la toux et une douleur de côté des
nécessite deux piqûres de morphine. Les jours suivaı
épanchement pleural remontant à l'épine de l'omopl
La température oscille entre 39° et 39°,5. On obser
considérable, de la dyspnée, des sueurs profuses, br
des plus mauvais.

Le 16 décembre, les signes de l'épanchement pers

1. DIEULAFOY, Les pleurésies ozéneuses (*Semaine médi*
2. BARTH et RIST, *Soc. méd. des hôpit.*, 10 mai 1901.

nets. La matité n'est pas absolue, même à la base; vers la fosse sous-épineuse, on perçoit un souffle à timbre métallique, amphorique; égophonie très nette; vibrations vocales atténuées, mais perceptibles jusqu'en bas; pas d'abaissement du foie.

En présence de ces symptômes, on pense à la possibilité d'une pleurésie purulente peut-être gangreneuse avec formation de gaz. Une ponction exploratrice est faite et on retire facilement un liquide purulent brunâtre, très fluide, extraordinairement fétide.

Une ponction évacuatrice est immédiatement pratiquée et on retire 3/4 de litre d'un liquide horriblement fétide, au point d'incommoder sérieusement les personnes qui entourent le malade. Le liquide contient des gaz qui sortent par bouffées pendant la ponction.

Le 18 décembre, on pratique l'empyème : il s'échappe des gaz en quantité, ainsi que des lambeaux sphacélés. L'opération est bien supportée, mais l'état général s'aggrave et le malade meurt le 20 décembre.

C'est le liquide de cet épanchement que nous avons pu étudier au point de vue bactériologique. Ce liquide avait été malheureusement recueilli dans un flacon non stérilisé.

I. Examen du pus. — Le pus brun jaunâtre légèrement grumeleux répand une odeur fétide. Par le repos, il laisse déposer à la partie inférieure un dépôt plus épais surmonté d'une zone liquide.

a) Coloration simple au bleu de Kühne. Le fond de la préparation se colore en bleu pâle comme la substance albumineuse. On ne peut reconnaître aucun élément histologique bien net. Par places, on voit cependant des noyaux bleu foncé qui représentent vraisemblablement ce qui reste des globules de pus en voie de putréfaction.

On constate la présence d'un très grand nombre de microbes qui, par places, recouvrent tout le champ de la préparation. On constate notamment de petits cocci sans groupement spécial et surtout de nombreux bacilles parfois isolés, parfois réunis deux à deux en V, mais le plus souvent enchevêtrés en amas. Ces bacilles sont généralement plus longs que le bacille diphtérique dont ils rappellent la disposition générale. Ils sont tantôt droits, tantôt incurvés.

b) Coloration par la méthode de Gram et l'éosine, ces bacilles apparaissent encore plus nettement et gardent bien le Gram. Ce sont eux qui représentent l'espèce bactérienne de beaucoup la plus abondante. Cependant on voit encore des cocci parfois groupés deux à deux, parfois groupés en amas, mais plus petits que le pneumocoque et le staphylocoque. Ces microbes couvrent presque complètement le champ de la préparation.

II. Cultures. — Le pus a été ensemencé sur différents milieux aérobies (bouillon, gélose, sérum coagulé) et anaérobies (bouillon et gélose en culot).

Nous avons pu ainsi isoler une espèce aérobie et deux espèces anaérobies.

a) L'espèce aérobie pousse bien sur milieux ord
24-36 heures sur bouillon, trouble et formation de
quelques jours, le bouillon prend une teinte verdâ
d'odeur fétide.

Sur gélose, des colonies épaisses blanchâtres a
ment, puis, les jours suivants, la gélose prend une t
rescente.

Sur gélatine, godet de liquéfaction, puis liquéfact

Le sérum coagulé est liquéfié au bout de 7 à 8 jc

L'examen microscopique montre qu'il s'agit d'u
morphe gardant mal le Gram.

Ce bacille ne se retrouve pas dans les cultures a

b) Espèces anaérobies.

Culture en bouillon anaérobie : au bout de 48 l
est franchement trouble; à l'ouverture du tube u
dégage.

Par la coloration simple, on voit presque uniqu
bacillaires enchevêtrées qui se colorent mieux par la

On voit également de petits cocci isolés ou group

Sur gélose anaérobie, on obtient au bout de 2-3
grisâtres nuageuses, disloquant la gélose. A l'exan
présence des mêmes formes bacillaires prenant b
bacilles paraissent à l'état de pureté sur certaines
sur d'autres on voit encore quelques cocci.

En ensemençant un tube de bouillon ordinaire
anaérobies, la culture reste stérile. Le bouillon ne s
dégage aucune odeur.

En faisant des réensemencements en milieux an
perd rapidement sa vitalité.

Dans certaines cultures en bouillon les bacilles para
ils semblent formés par la réunion de petits bacil
petits et disposés bout à bout.

Sur gélose, les bacilles sont très longs : ils ont al
parence des bacilles trouvés dans le pus et ressemble
préparation de bacilles diphtériques.

En résumé, nous avons trouvé un bacille aérobie
caractères du pyocyanique, et deux microbes anaé
gardant bien le Gram constituant, dans les préparatio
microbienne de beaucoup la plus abondante et qui no
à la description que Veillon et Zuber ont donnée du
enfin, un petit coccus que nous avons toujours retrouvé
anaérobies, dans nos inoculations, et que nous n'a
précédent.

III. Inoculations. — 1° Une souris inoculée avec le
bout de 2 jours. Son sang ne contenait pas de pneum

2° Un cobaye (n° 27) reçoit le 18 décembre 1901, sous la peau du ventre 1 centimètre cube du liquide pleurétique.

Le 21 décembre, nouvelle inoculation sous-cutanée de 2 centimètres cubes de pus.

Le 23 décembre, petite tumeur gazeuse au point d'inoculation donnant une crépitation nette.

Le 28 décembre, abcès au point d'inoculation; on retire avec une seringue stérilisée 1 centimètre cube de pus jaunâtre très fétide. Coloration simple : nombreux bacilles, cocci, globules de pus très altérés à noyaux mal colorés. Par le Gram, on voit surtout des bacilles enchevêtrés, quelques cocci isolés ou groupés en amas comme le staphylocoque, mais plus petits que celui-ci. L'aspect général est exactement le même que celui du pus de la pleurésie putride.

Un tube de bouillon ordinaire ensemencé avec ce pus n'a pas donné de culture. Pas de trouble, pas d'odeur. Le même pus ensemencé en bouillon anaérobie donne au bout de 24 heures une culture très nette et très fétide. On retrouve le même bacille et quelques cocci.

Avec cette culture anaérobie on ensemence un tube de bouillon ordinaire qui reste stérile et un tube de gélose anaérobie qui donne des colonies nuageuses d'odeur infecte et contenant, par l'examen microscopique, le bacille presque pur. Il y a cependant encore quelques cocci·

Le 2 janvier, le cobaye femelle met bas deux petits morts. Décès le 6 janvier. Gros abcès putride au point d'inoculation : les tissus sont sphacélés, le pus est moins fétide qu'au début. Péritonite partielle. Sur le péritoine pariétal on voit par place des grumeaux purulents.

Les préparations du pus péritonéal donnent le même aspect que précédemment.

Des coupes de la paroi de l'abcès ont été pratiquées. Au-dessous de la peau qui est saine, il y a infiltration embryonnaire et formation d'une membrane pyogénique. Au niveau de l'abcès les cellules sont en voie de désintégration. Par le Gram, on constate la présence de nombreux microbes ne pénétrant pas les tissus, mais restant localisés à la paroi de l'abcès. Ces microbes sont représentés par des cocci et de petits bacilles rappelant l'aspect des cultures en bouillon anaérobie, tandis que le pus contenait des bacilles beaucoup plus longs.

Ces microbes forment des amas fortement colorés par le Gram; l'aspect est tout à fait différent de celui donné par l'examen du pus.

3° Un cobaye (n° 28) reçoit sous la peau, le 19 décembre, 1 centimètre cube d'une culture en bouillon anaérobie du pus de la pleurésie putride.

Le 21 décembre, inoculation sous-cutanée de 5 centimètres cubes de la même culture.

Les jours suivants, induration au point d'inoculation. Les ganglions sont un peu gros.

Le 31 décembre, petit abcès au point d'inoculation; avec une seringue

stérilisée, on peut retirer 1 centimètre cube de pu fétide.

L'examen de ce pus donne les mêmes résultats ((nombreux bacilles). Le cobaye meurt le 10 janvi macroscopiques à l'autopsie ;

4° Un cobaye (n° 30) reçoit dans le péritoine, le ! centimètre cube du pus de l'abcès du cobaye n° 27.

Le 31 décembre, nouvelle inoculation intra-périt mètres cubes d'une culture en bouillon anaérobie jours suivants, il ne présente aucun signe de réacti

Le 10 janvier, il reçoit sous la peau 3 centi mélange du bacille aérobie et du bacille anaérobie.] Au point d'inoculation, les tissus se sont gangrenés,] et l'abcès s'est ouvert spontanément. Le pus présent tères que précédemment. Il n'y a pas de péritonite.

5° Un lapin (n° 26) reçoit le 18 décembre dans la 4 centimètres cubes de pus de la pleurésie putride d'eau stérilisée.

Le 18 décembre il reçoit également dans la vein centimètre cube du pus venant de l'abcès du cobay

Ce lapin n'a présenté aucun accident caractérist pas de gêne respiratoire. Il a maigri progressivem 8 février 1902, après avoir présenté dans les derniers paralysie.

A l'autopsie : le cœur ne présente rien d'anormal

Des préparations de sang diversement colorées déceler aucune forme microbienne ; rien du côté de trace de foyer gangreneux. Les reins ne présenten spécial. Le foie est plus gros que normalement. A inférieure de l'un des lobes, on constate la présence blanchâtre, dure, fibreuse, grosse comme un pois et saillie[1]. A l'incision, on voit à l'intérieur de la (magma caséeux. Ce pus diversement coloré fait bacilles que précédemment, de sorte que les prépa tout à fait aux préparations de pus de la pleurésie

La rate est plus grosse que normalement. Le pér au hile paraît épaissi et on trouve à ce niveau troi comme un pois et semblant contenir un liquide alb

Un de ces kystes est incisé, et il s'écoule un pe Dans ce liquide on constate la présence des mêmes demment.

Des coupes histologiques du foie ont été pratiqu

1. APERT, Infarctus multiples du foie, du cœur et du ı *anat.*, février 1900).

a) Au niveau du noyau fibreux : on voit une paroi formée de lamelles conjonctives parfaitement concentriques. Le centre contient du tissu nécrosé sans structure et quelques globules de pus. Dans le reste de la préparation, on constate une cirrhose très nette à type annulaire et extra-lobulaire à prédominance porto-biliaire.

Des coupes ont été colorées par la méthode de Gram et par la thionine. On voit des amas microbiens dont les éléments se distinguent difficilement. Alors que dans le pus les bacilles étaient longs et très nets, on ne distingue ici que de fins cocci et de petits bacilles.

L'aspect est tout à fait semblable à la coupe de l'abcès du cobaye n° 27.

b) Des coupes faites dans une autre portion du foie permettent de constater les mêmes lésions de cirrhose quoique à un degré moins avancé.

Le rein présente des lésions de néphrite épithéliale.

D'après ces recherches, il semble donc résulter que l'agent pathogène principal de cette pleurésie putride est un bacille anaérobie que nous pensons être le bacillus ramosus de Veillon et Zuber.

Ce bacille a pu être cultivé en culture anaérobie.

Les diverses inoculations ont toutes été positives.

Quel rôle faut-il attribuer au bacille aérobie ?

Ici, nous serons très réservés, le pus n'ayant pas été recueilli aseptiquement.

Disons seulement que le pyocyanique, microbe aérobie, n'aurait pu que favoriser dans la plèvre le développement du bacille anaérobie.

TABLE PAR NOMS D'AUTEURS DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME XIV

MÉMOIRES ORIGINAUX

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME XIV

Pages.

A

C

E

F

Pages.

N

O

P

Q

R

S

TABLE DES PLANCHES HOR

CONTENUES DANS LE TOME

Le Gérant : PIE

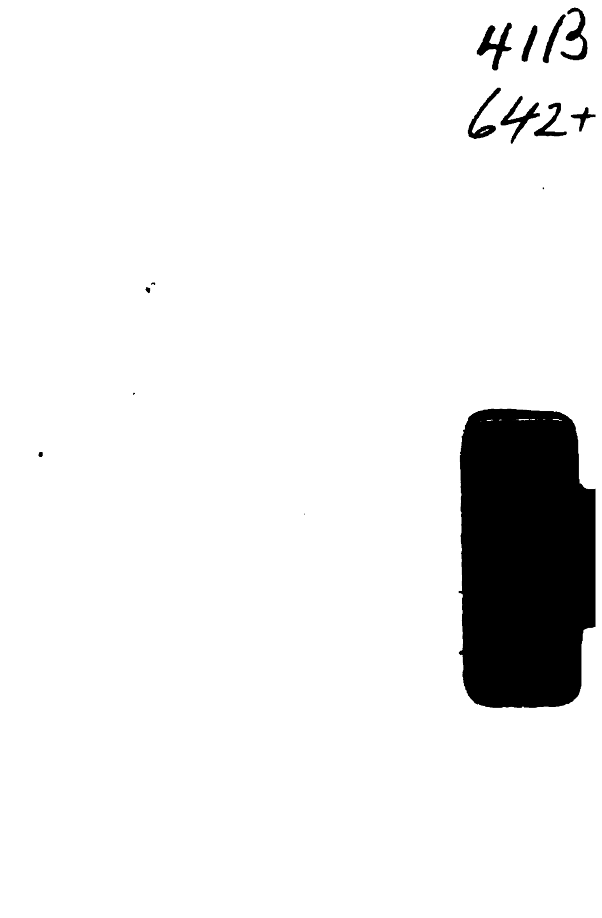
IMPRIMÉ

PAR

PHILIPPE RENOUARD

19, rue des Saints-Pères.

PARIS


41B
642+


3 2044 103 040 135